FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946

THÈSE

N° 400

pour le

Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

par

LABATUT Lucien-Henri

né le 19 janvier 1916, à Issy-les-Moulineaux (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 21 juin 1946

Action des substances œstrogènes sur la cytologie du frottis vaginal

Président : M. PORTES, Professeur

Aurillac. — Imprimerie Moderne

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946

THÈSE

N°

pour le

Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

par

LABATUT Lucien-Henri

né le 19 janvier 1916, à Issy-les-Moulineaux (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 21 juin 1946

Action des substances œstrogènes sur la cytologie du frottis vaginal

Président : M. PORTES, Professeur

Aurillac. — Imprimerie Moderne

DOYENS HONORAIRES

MM. H. Roger, Balthazard, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Claude, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

Doyen . . . . . BAUDOUIN
Assesseur . . . . . Léon BINET

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Anatomie pathologique	LEROUX
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL
Chimie médicale	POLONOVSKI
Clinique de cardiologie	DONZELOT
Cliniques chirurgicales	BROCQ CADENAT MONDOR QUÉNU
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.)
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	LÉVY-VALENSI
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Cliniques médicales	CHABROL FIESSINGER HARVIER LIAN
Clinique médicale propédeutique	P. VALLÉRY-RADOT
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.)
Cliniques obstétricales	LANTUÉJOUL LÉVY-SOLAL PORTES
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER
Clinique de la Tuberculose	TROISIER
Clinique urologique	FEY
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	CHAMPY

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA
Hygiène et médecine préventive	JOANNON
Médecine légale et Médecine du Travail ..	DUVOIR
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.)
Pathologie chirurgicale	PETIT-OUTAILLIS
Pathologie expérimentale et comparée ..	BÉNARD (Henri)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales ..	BAUDOUIN
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD
Physiologie	BINET (Léon)
Physique médicale	STROHL
Technique chirurgicale	MOULONGUET
Thérapeutique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), GIROUD (*Histologie*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), LAROCHE G. (*Médecine générale*), OLIVIER (*Anatomie*), RICHET (*Physiologie*), VERNE (*Histologie*), HALPHEN (*O.R.L.*)

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER
	N...
Anatomie pathologique	DELARUE
	Mlle GAUTHIER-VILLARS
Bactériologie ..	BONNET
Chimie médicale	N...
Chirurgie générale	AMELINE
	FÈVRE
	FUNK-BRENTANO
	MÉNÉGAUX
	PATEL
	SICARD
	N...
	N...
	N...
Histologie	BULLIARD
Hydrologie	N...
Hygiène	N...
Médecine générale	BARIÉTY
	BERNARD (Et)
	BOULIN
	BROUET
	CACHERA
	COSTE
	DELAY
	GARCIN
	DE GENNES
	HAGUENAU
	LELONG
	LENÈGRE
	MARCHAL
	MOLLARET
	MOUQUIN
	SOULIÉ
Médecine légale...	DESOILLE
Obstétrique	DIGONNET
	LACOMME
	SUREAU
	N...
Ophtalmologie ..	RENARD
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN
Parasitologie ..	LAVIER
Parasitologie coloniale	N...
Pathologie expérimentale	LEMAIRE
Pharmacologie ...	Mlle J. LÉVY
	N...
Physiologie	N...
	N...
Physique médicale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique ..	TURPIN
Urologie	COUVELAIRE

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le service des examens

MM. BASSET (*Chirurgie générale*),
HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*),
PIEDELIEVRE (*Médecine légale*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	GATELLIER DE GAUDART D'ALLAINES	Clinique médicale	ALAJOUANINE CHEVALLIER LAROCHE Guy MOREAU
Clinique obstétricale	ECALLE		
Clinique oto-rhi-laryngologique	N...		

V. — CHARGES DE COURS

	MM.		MM.
Puériculture	LELONG	Stomatologie	DECHAUME
Radiologie	LEDOUX-LEBARD		

Secrétaire de la Faculté : J. MOREL
Secrétaire-adjoint : M. BRISSIAUD

Bibliothécaire en chef : A. HAHN
Bibliothécaires : Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

AUX MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le professeur PORTES

En témoignage de ma profonde reconnaissance pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider cette thèse.

A Monsieur le professeur VARANGOT

Dont je suis l'élève respectueux et reconnaissant. Pour le remercier de m'avoir confié le sujet de cette thèse qu'il a inspirée et dirigée.

A Mesdames COLAS, DELVILLE, GUICHETEAU
POINT et RIEUX

En remerciement de leur collaboration technique.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

Monsieur le professeur LOEPER

Monsieur le professeur TROISSIER

Monsieur le professeur LENORMANT

Monsieur le professeur MOCQUOT

A MES MAITRES DE L'HOPITAL BON-SECOURS

Monsieur le docteur AUROUSSEAU
chirurgien des Hôpitaux

Monsieur le docteur ALIBERT

Monsieur le docteur COURCOUX
Monsieur le docteur CHAVANY
Monsieur le docteur DURET
Monseur le docteur JACQUELIN
Monseur le docteur LEFORT
Monsieur le docteur THOMAS (in memoriam)
Monsieur le docteur TRUFFERT

INTRODUCTION

Depuis plus d'un siècle, maints auteurs de nationalités diverses, se sont efforcés d'établir un rapport entre l'état génital de la femme et l'étude des éléments prélevés dans la lumière vaginale. Ces recherches, entreprises tant chez la femme normale que chez la femme atteinte de troubles génitaux, ont donné lieu a des conclusions souvent opposées. Parmi ces études, les unes ont porté sur l'ensemble des nombreux éléments obtenus par frottis vaginal ; les autres, plus spécialement, sur certains d'entre eux : cellules, globules blancs, mucus, erythrocytes éléments microbiens, etc...

Dans ce travail, nous nous sommes proposés, dans un but théorique et pratique, de voir, si par le simple examen du frottis vaginal d'une femme donnée, il est possible, en se basant sur la cytologie seule, d'en déduire :

1°) l'existence d'une secrétion normale ou pathologique de substances œstrogènes ;

2°) de voir si l'introduction thérapeutique dans l'organisme de substances œstrogènes, entraînait des modifications dans la formule cytologique du frottis vaginal.

Dans ce but, nous avons, d'après le pourcentage des types cellulaires rencontrés, établi une véritable formule vaginale correspondant aux divers cas normaux et pathologiques.

Nous avons été ainsi amenés à étudier le frottis vaginal :

1°) de la femme normale ;

2°) de la femme en gestation ;

3°) de la femme ménopausée, c'est-à-dire chez laquelle existe une secrétion minima de substance œstrogène ;

4°) de la femme castrée chirurgicalement et radiologiquement ;

5°) de la femme castrée soumise à un traitement par substances œstrogènes ;

6°) de la femme aménorrhéique ;

7°) enfin d'un certain nombre de femmes atteintes de troubles génitaux divers.

Outre l'intérêt théorique qu'offre une telle recherche, elle n'en présente pas moins un intérêt pratique incontestable : ce procédé pouvant suppléer, jusqu'en une certaine mesure, la biopsie de l'endomètre utérin, examen qui n'est pas toujours facilement réalisable, parfois douloureux, et difficilement renouvelable.

L'exécution du frottis vaginal est simple, sans danger. Il peut fournir les renseignements qu'on lui demande dans un très bref délai.

Nous avons entrepris cette étude en octobre 1945, à la consultation de gynécologie de la Maternité de Port-Royal. Nous nous plaisons ici à exprimer à M. le Professieur PORTES, tous nos remerciements pour avoir bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse qui nous a été inspirée par le Docteur VARANGOT. Que le Docteur VARANGOT qui a bien voulu nous guider de ses conseils avertis soit assuré de toute notre gratitude.

Nous avons, jusqu'à ce jour, examiné environ 450 frottis exécutés chez des femmes normales et chez des femmes à fonctions hormonales perturbées. Les chiffres que nous donnons portent donc sur un nombre encore restreint de cas et nous nous proposons de poursuivre ultérieurement cette statistique.

Le frottis vaginal peut-il donc, chez la femme, être utilisé en tant que test de l'action des substances œstrogènes, tant physiologiques que thérapeutiques ?

HISTORIQUE

L'étude de l'histologie vaginale remonte à de très nombreuses années. Les premiers travaux eurent pour point de départ la constatation de changements survenant, dans certaines circonstances, au niveau du vagin des mammifères.

Dès 1812, Legallois constatait que chez certains mammifères, cobaye entre autre, la vulve habituellement fermée, ne s'ouvrait qu'aux périodes de rut. Beaucoup plus tard, Courrier constatait, chez le cobaye, l'existence de modifications cycliques de l'histologie vaginale et en déduisait l'existence d'une succession de phases œstrales qu'il précisait chez différentes espèces.

Les travaux entrepris à ce sujet par Long et Evans (1912), puis par Allen et Doisy, ont permis d'obtenir chez la rate, le test qui fut et reste à la base des diagnostics biologiques de la grossesse.

Chez la femme, les premières recherches sur la cytologie du contenu vaginal, remontent à 1847 et sont dues à Pouchet. Voici brièvement résumé ce que cet auteur dit dans son livre sur « l'ovulation et la fécondation ». Le contenu vaginal de la femme à la phase post-menstruelle, est caractérisé par une desquamation de plaques cellulaires épithéliales ; cette phase dure approximativement dix jours. Pouchet l'appelle « phase de desquamation ». D'après lui, le liquide secrétif du vagin est très fluide pendant les premiers jours de cette phase, puis il s'épaissit et devient plus muqueux à partir du septième jour. Le huitième jour, c'est-à-dire le treizième jour depuis le commencement de la menstruation, maintes femmes éprouvent des douleurs et des sensations de lourdeur dans le bas-vente, qu'il attribue à des contractions survenant au niveau des trompes. Deux jours plus tard, apparaissent fréquemment, dans les secrétions vaginales, de petits fragments de muqueuse utérine dont l'expulsion s'étend du 15e au 20e jour après le début des règles.

La phase prémenstruelle est caractérisée par la présen-

ce de cellules épithéliales, de leucocytes et de quelques érythrocytes. Fréquemment, il constate la présence de débris d'éléments épithéliaux, constitués seulement de « tubercules centraux » (désignant par ce terme le noyau des cellules), d'un grand nombre de « globules muqueux » (sans doute des leucocytes) et quelques globules rouges. Dans cette période, la consistance de la secrétion vaginale est de nouveau amoindrie. A cette phase, il décrit le mucus, comme devenant moins dense et comme acquérant une odeur spéciale « sui generis », auquel, il attribue un effet excitant sur le désir sexuel.

A la phase menstruelle, qu'il qualifie de « période d'état » il décrit une secrétion riche en erythrocytes et en leucocytes, et contenant des lambeaux épithéliaux petits et transparents. Il croyait que l'ovulation survenait vers la fin de cette phase, au moment où le désir sexuel est le plus impérieux.

Si les constatations de Pouchet sont loin de satisfaire nos connaissances actuelles sur ce sujet, elles n'en ont pas moins une grande valeur historique, car elles représentent les premiers essais d'éclaircissement du cycle sexuel chez la femme, au moyen de l'examen cytologique du contenu vaginal.

70 ans plus tard, en 1917, après avoir reconnu l'exactitude et la valeur des modifications de la cytologie vaginale chez les petits animaux de laboratoire Stockard et Papanicolaou utilisent le frottis vaginal chez la femme, pour en étudier les changements périodiques. Ces travaux furent le point de départ de nombreuses recherches.

1931, Lehman s'intéresse non plus à la cytologie, mais examine le contenu vaginal chez la femme, pour en étudier la flore microbienne, le PH et la teneur des cellules en glycogène. Il démontre l'existence d'un rapport étroit entre les variations de ces divers facteurs et la secrétion ovarienne.

1922, Ramirez étudie la cytologie du contenu vaginal au cours de la menstruation.

1925, Papanicolaou, poursuivant ses recherches, essaie de diagnostiquer la grossesse chez la femme, d'après les aspects cytologiques des frottis. Il crut pouvoir, en outre, diagnostiquer la présence de processus inflammatoires et néoplasiques en vertu « des modifications des cellules

épithéliales desquamées, de la forme et du nombre des leucocytes, lymphocytes, erythrocytes et bactéries ».

La même année, Allen utilisa le frottis vaginal chez la femme, pour y étudier les rapports fonctionnels de l'ovaire et du vagin. Comme, contrairement à ce qui se passe chez les rongeurs, aucune formation cornée n'était constatée au niveau des cellules vaginales, il se basa sur les modifications du nombre des cellules épithéliales et des leucocytes, au cours des différentes phases du cycle génital.

1925, Stième étudie la muqueuse vaginale, à la naissance, au cours de la grossesse et au cours du cycle, chez la femme. Etudiant les coupes histologiques au dixième jour du cycle, il trouve une muqueuse dont l'épaisseur oscille entre 115 et 140 μ et composée de cellules disposées en 12 à 20 couches. Au vingtième jour, l'épaisseur de la muqueuse est de 115 à 300 μ avec 12 à 24 couches cellulaires superposées. La différence des muqueuses résiderait moins dans l'épaisseur des couches cellulaires, que dans la morphologie des cellules, qui sont plus volumineuses à la phase prémenstruelle.

Sous l'impulsion de Stième, deux ans plus tard, Dierks décrit un cycle vaginal à phases caractéristiques, mais cependant moins accusées que chez les rongeurs.

Ces travaux, qui font encore autorité, méritent une analyse. Les sept premiers jours du cycle (le premier jour du cycle coïncidant avec le premier jour des règles) la muqueuse est histologiquement constituée d'une couche germinative et d'un stratum spinosum que l'auteur désigne sous le nom de « basalis ».

A partir du septième jour, l'épithélium se subdiviserait en trois couches :

la 1re correspondant à la basalis ;

la 2e étant une couche intermédiaire avec formation cornée ;

la 3e, qu'il qualifie de « fonctionalis » augmentant en épaisseur jusqu'à la fin du cycle et atteignant son maximum à la phase prémenstruelle. Cette couche formée de deux à trois rangées de cellules le septième jour, et mesurant environ 13 μ, attendrait, le vingt-deuxième jour, 115 μ et aurait 30 à 34 rangées de cellules.

Lors de la menstruation, la « fonctionalis » se détache

du reste de la muqueuse de sorte que la « basalis » reste libre.

La même année Puccioni décrit également l'existence d'un cycle vaginal. Ses conclusions ne sont pas entièrement en accord avec celles de Dierks. Néanmoins, Dierks et Puccioni s'accordent pour reconnaître que la muqueuse vaginale possède un cycle distinct, composé de deux périodes différentes : l'une de régénération et de prolifération de l'épithélium, apparaissant avec la phase de prolifération de l'endomètre ; l'autre caractérisée par la destruction et la séparation d'une certaine zone de muqueuse, coïncidant avec l'époque de la menstruation.

Il semblait bien établi, d'après ces divers auteurs, qu'il existait au niveau du vagin un cycle histologique, lorsque, en 1927, King, reprenant les expériences d'Allen, conclut de son étude qu'il est impossible de constater, au cours du cycle menstruel de la femme des variations typiques de la formule cytologique des frottis. Chez la femme, elle n'a jamais constaté, comme cela se voit régulièrement chez les rongeurs, la présence de cellules kératinisées au moment de l'éjection du follicule. Elle vit seulement que, pendant la première moitié du cycle menstruel, les cellules desquamées possédaient un noyau normal et que, vers la fin de ce même cycle, apparaissaient des phénomènes de dégénérescence cellulaire. Dans certains cas, elle constata en outre une leucopénie au cours de la période intermenstruelle ; fait à rapprocher des constatations réalisées par Allen chez les rongeurs, au cours de la période d'ovulation.

A sa suite, Stemshorn, résumant ses observations, affirme : « Il est impossible de démontrer l'existence de régénération et de destruction périodique de la muqueuse vaginale humaine en rapport avec le cycle ». Notons toutefois que les femmes examinées par Stemshorn, étaient en majorité atteintes de lésions inflammatoires de l'ovaire, ce qui pouvait largement modifier le résultat de ses observations.

La même année par contre, Adler, Pánkow, Pels, Dyroff confirmaient les travaux de Dierks.

Puis 1929. Ce sont les travaux de Lahn, Kuckens, Smith, Gisbertz, Walter, les uns examinant par excision

vaginale les variations épithéliales et les attribuant à une action ovarienne, les autres ne leur attribuant aucun rapport avec les cycles menstruels, d'autres enfin attribuant ces variations au taux du glycogène.

1930, Dierks, poursuivant ses études, confirme ses travaux antérieurs et montre que l'épaisseur de l'épithélium vaginal peut osciller de 160 μ à la phase prémenstruelle à 10 μ à la fin de la première semaine du cycle.

L'année suivante, en Argentine, Iribarne récuse les conclusions de Dierks ainsi que Althave, Collilas et Di Paola. Ils insistent sur le fait qu'ils trouvent des changements importants à l'intérieur de la même phase du cycle vaginal et considèrent ces changements comme résultant d'une « consommation naturelle de l'épithélium » avec reconstruction correspondante ».

Stiève, en 1931, confirme à nouveau ses interprétations de 1925 et ne voit aucun rapport entre la fonction ovarienne et les modifications de la muqueuse vaginale.

Smith et Brunner, 1934, par contre, affirment l'existence d'un cycle vaginal.

En 1936, enfin, Zondeck et Friedman confirment l'absolue irrégularité dans l'apparition des modifications morphologiques de la muqueuse vaginale et ne voient aucun rapport avec le cycle de l'ovaire et de l'utérus.

L'indépendance de l'ovaire et de la muqueuse seraient due, pour eux, à leur différente dérivation embryologique ainsi que Koff, Spulu et Meyer l'avaient déjà suggéré.

Après avoir ainsi passé en revue, rapidement, les principaux travaux entrepris sur l'histologie vaginale, au moyen de prélèvements réalisés au cours d'interventions (comme le fit Dierks) ou d'excisions expérimentales (comme le firent Kuckens, Adler, Stenshorn) il semble impossible, d'après la diversité des résultats rapportés et par suite de la difficulté technique de réaliser de tels prélèvements, de tirer un profit pratique de ces recherches.

Cependant, parallèlement à ces travaux, d'autres auteurs recherchèrent des variations non plus dans les modifications du tissus vaginal même, mais dans la cytologie du contenu vaginal, comme le fit Pouchet, dont nous avons précédemment résumé les travaux.

Rappelons sur ce sujet les travaux déjà cités de Stoc-

kard et Papanicolaou en 1917 et en 1925, de Lehman en 1921 et de Ramirez en 1922 et analysons de plus près les travaux plus récents faits sur ce sujet.

Ramirez en 1928, décrit l'existence d'un véritable cycle vaginal. Il trouve dans le frottis vaginal, aussitôt après les règles, une quantité relativement grande de cellules à noyaux pycnotiques et d'abondants polynucléaires dont le nombre diminue progressivement jusqu'au huitième jour après le début des règles. A ce moment, il observe souvent une leucopénie et, à la fin du cycle, un nouvel accroissement du nombre des polynucléaires. Pendant la menstruation, il trouve une prédominance de cellules épithéliales du type profond, à noyau net et volumineux.

Moser, par contre, en 1928, ne peut constater aucune variation régulière dans la quantité et la qualité des cellules épithéliales trouvées dans les frottis exécutés au cours de cycles successifs.

Aschheim, en 1928, se range à cet avis, mais prétend cependant avoir pu démontrer l'existence d'une leucopénie correspondant à la phase d'ovulation.

En 1935, Papanicolaou publie à New-York, un ouvrage particulièrement détaillé dans lequel il affirme l'existence d'un cycle vaginal. Se basant sur la morphologie, le nombre et les qualités des cellules, le nombre des leucocytes et erythrocytes, il divise le cycle sexuel féminin en cinq phases dont quatre actives et une de repos :

a) phase menstruelle, 1er au 7^{e} jour :
b) phase copulative, 8^{e} au 12^{e} jour ;
c) état ovulatoire ,12 au 13^{e} jour dans les cas typiques;
d) phase proliférative, 13^{e} au 17^{e} jour ;
e) phase prémenstruelle, 17^{e} jour jusqu'à la menstruation.

Ces divers stades correspondent à ceux qu'il constate chez les mammifères, entre autres chez le « Guinéa Pig ».

Chez la femme, il distingue en outre deux sortes de cycles :

1°) le cycle menstruel court de 21 jours, relativement rare

2°) le cycle menstruel prolongé de plus de 21 jours, plus fréquent, caractérisé par un double cycle utérin et un retard du cycle vaginal dû lui-même à un retard de l'ovulation.

En 1937, Edmundo Murray, à Berlin, reprenant ce sujet, conclut chez la femme normale en l'existence d'un cycle : « La muqueuse vaginale se développe sous l'action de la folliculine et subit sous l'influence de l'hormone du corps jaune une desquamation des éléments superficiels et une prolifération des couches profondes, particulièrement de la basale ».

Etudiant enfin les femmes enceintes, les femmes stériles, les femmes atteintes d'hypoplasie génitale, d'aménorrhée primaire ou secondaire, les femmes ménopausées et les femmes castrées, il constate des modifications d'aspect caractéristiques dans la cytologie des frottis. Ces aspects subissent des modifications nettes à la suite de traitements hormonaux appropriés.

Nous citerons enfin sur ce sujet les travaux publiés à New-York en 1943 par Allende, Schorn et Hartmann concernant l'étude du frottis de la femme normale et la répercussion au niveau du frottis de l'action des substances œstrogènes administrées aux patientes à fonctions ovariennes perturbées.

De nombreux autres auteurs ont également étudié cette question. Ne pouvant les mentionner tous, nous ne ferons que citer enfin, les recherches de Assin Gavin et Botella-Lucia, celles de M. Varangot relatées dans son ouvrage sur l'hormonothérapie gynécologique en 1942, l'ouvrage du docteur Chappaz, « hormones sexuelles et biologie du vagin », dans lequel l'auteur décrit un test vaginal biochimique de l'activité œstrogénique chez la femme.

Citons enfin les publications de M. Ferin, à Louvain, auxquelles nous ferons allusions ultérieurement.

Malgré les résultats souvent différents apportés par ces auteurs nous allons essayer de voir néanmoins si

1° il est possible de conclure comme Dierks que « la muqueuse vaginale est fortement soumise aux lois des événements cycliques fonctionnels de l'appareil génital » et si

2° les substances œstrogènes introduites dans l'organisme ont une répercussion sur la cytologie des frottis.

HISTOLOGIE DU VAGIN

Embryologiquement, le vagin dérive de deux ébauches, l'une provenant des conduits mulléricns (d'où dérive l'utérus), l'autre provenant du sinus uro-génital.

Les coupes histologiques étudiées ont été prélevées, au cours d'interventions chirurgicales, le plus haut possible dans le vagin.

Le vagin, tout comme la portion du col utérin qui le regarde, est tapissé d'un épithélium pavimenteux stratifié ; épithélium de type Malpighien sans couche cornée.

L'examen microscopique des coupes montre au-dessus d'un derme riche en fibres élastiques, une première couche formée de cellules juxtaposées les unes aux autres, disposées sur une seule rangée, cellules cylindriques à grand axe perpendiculaire à la couche dermique sous-jacente. Ces cellules, peu volumineuses, sont constituées d'un protoplasme assez dense, au sein duquel on remarque un volumineux noyau arrondi ou ovalaire contenant des granulations. Ces cellules, dont le protoplasme offre une affinité avec les colorants basiques, constituent une première couche de « cellules basales ».

Au-dessus de ces cellules basales, un nombre variable de couches cellulaires formées d'éléments plus volumineux que les précédents, à contour polyédrique et unies les uns aux autres par des ponts intercellulaires.

Parmi ces cellules du « stratum spinosum », et qui constituent la majeure partie de l'épithélium, on peut distinguer deux ou trois rangées de cellules, voisines de la couche basale, d'aspect sensiblement différent des cellules situées plus haut dans cette couche. Ces cellules sont petites, plus ou moins arrondies, à noyau assez volumineux et intensément coloré ; à cytoplasme dense, vacuolisé et franchement basophile tandis que les cellules susjacentes deviennent de plus en plus grandes au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la couche basale. Elles ont un

contour polyédrique, un noyau rond ou ovale, nettement coloré dans lequel on distingue des granulations de chromatine ; leur protoplasme est mince et souvent vacuolisé.

Au-dessus de cette couche du « stratum spinosum », on trouve, sans qu'il y ait transition nette, plusieurs couches de cellules d'assez grande dimension, à protoplasme peu épais, peu vacuolisé, tantôt basophile, tantôt acidophile, et dont la caractéristique majeure est de posséder un noyau picnotique très net, très intensément coloré et dans lequel il est impossible de distinguer aucun élément. Ces couches cellulaires dont le nombre est très variable, selon les sujets, constituent les couches des cellules caryopycnotiques.

Les cellules sus-jacentes, de volume sensiblement égal aux cellules précédentes, mais légèrement aplaties et à contour moins régulier, sont bourrées de petites granulations formées de kératohyaline. Le noyau y est pratiquement invisible. On ne rencontre au maximum que deux à trois couches de cellules de ce type. Elles constituent le « stratum granulosum ». C'est cette zone mince que Dierks appelle la «zone intra épitheliale de kératinisation ».

Enfin, une dernière série de cellules superficielles. Ce sont des cellules aplaties à grand axe parallèle à la lumière vaginale, à protoplasme mince, acidophile, d'aspect homogène, dans lequel on distingue à peine la trace d'un noyau. Dans les éléments les plus superficiels,le noyau a totalement disparu.

Le nombre des diverses couches cellulaires varie selon l'âge et la période où la femme est examinée. Cependant nous pouvons retenir le « shéma-type » suivant, emprunté à Murray, et, pour simplifier, considérer le vagin comme formé :

1° d'*une couche profonde* constituée de cellules actives :
   a) les cellules de la couche basale ;
   b) les cellules du stratum spinosum avec ses deux couches ;

2° d'*une couche superficielle* formée d'éléments dont le noyau est en dégénérescence et constituée par :
   a) les cellules karyopycnotiques ;
   b) les cellules granuleuses ;
   c) les cellules superficielles.

LE FROTTIS VAGINAL

L'examen histologique des muqueuses vaginales avait pour but : 1° de nous fournir un terme de comparaison morphologique avec les cellules recueillies simultanément par frottis vaginal, et 2° de nous permettre de situer ces cellules par rapport aux diverses couches de l'épithelium vaginal.

Pour réaliser nos frottis vaginaux, nous avons utilisé une technique tout particulièrement simple. Nous introduisons dans le vagin un instrument mousse : en l'espèce une demi-pince Longuet, que nous faisons pénétrer avec douceur, le plus profondément possible, afin d'atteindre le cul-de-sac postérieur du vagin. Décrivant un demi-tour de cercle, sans appuyer la pince afin de ne pas traumatiser l'épithelium, nous prélevons les éléments accumulés au fond du cul-de-sac. Cette demi-pince retirée doucement, nous déposons sur une lame les éléments recueillis. Au moyen d'une deuxième lame, inclinée à angle aigu sur la première, on réalise un étalement, procédant de la même façon que pour réaliser un étalement de sang. Cette manœuvre permet d'obtenir un frottis peu épais, ce qui en facilite la lecture.

Le frottis, aussitôt obtenu, est plongé, avant toute dessication, dans un flacon contenant un mélange à parties égales d'alcool à 95° et d'éther.

Un trombone disposé au préalable à une extrémité de la lame, évite l'accollement de plusieurs lames l'une sur l'autre.

Les frottis ainsi plongés dans l'alcool-éther peuvent être colorés quelques minutes après leur réalisation ou rester immergés, sans inconvénient, pendant plusieurs semaines.

Nous avons utilisé comme procédé de coloration, la méthode décrite et utilisée par Papanicolaou et qui offre l'avantage de donner au protoplasme des cellules une co-

loration transparente. Outre un agrément de lecture incontestable, l'étude de la morphologie des cellules superposées les unes aux autres en est facilitée. La coloration nucléaire, en outre, est élective ainsi que celle des érythrocytes.

Les colorants utilisés sont préparés en solution alcoolique et conservés en réserve sans être filtrés.

Nous avons utilisé :

— l'hématoxyline Harris ;
— le colorant O G-6 ;
— le colorant E A-31 ;

dont voici les formules données par Papanicolaou .

1°) *Hematoxyline :*

On prépare d'abord « une solution stock » selon la formule suivante :

Hématoxyline	1 gr.
Alcool absolu	10 cc.
Alun ammoniacal	20 gr.
Eau distillée	200 cc.
Oxyde jaune mercurique	0 gr. 5
Acide acétique	8 cc.

Dissoudre l'hématoxyline dans l'alcool absolu. Dissoudre l'alun dans l'eau en chauffant. Mélanger les deux solutions et faire bouillir aussi rapidement que possible. Retirer de la flamme et ajouter l'acide mercurique. La solution devient sur le champ pourpre noir. Refroidir en faisant couler un courant d'eau froide le long du récipient. N'ajouter l'acide acétique que quand la solution est totalement refroidie. Cette « solution stock » peut être utilisée immédiatement ou conservée plusieurs années dans un flacon soigneusement bouché. Elle devra être filtrée avant usage.

On obtient la solution colorante en mélangeant deux parties de la « solution stock » à une partie d'une solution d'alun ammoniacal saturée (15 gr. d'alun ammoniacal et 4 cc. d'acide acétique auxquels on ajoute 100 cc. d'eau distillée).

A cette solution finale, ajouter un excès de cristaux d'alun ammoniacal. Filtrer de temps à autre.

2°) *Solution O G-6 :*

Orange G - Solution à 0,5 % dans l'alcool à 95°	100 cc.
Acide phosphotungstique	0 gr. 015

3°) *Colorant E A-31 :*

Vert Lumière S F - Solution à 0,5 % dans l'alcool à 95°	50 cc.
Brun Bismark - Solution à 0,5 % dans l'alcool à 95°	8 cc.
Eosine jaunâtre - Solution à 0,5 % dans l'alcool à 95°	42 cc.
Acide phosphotungstique	0 gr. 170
Carbonate de lithium	1 goutte

Papanicolaou recommande pour faire la quantité de colorant en solution alcoolique à 0,5 % de préparer d'abord une solution aqueuse de colorant à 10 % qui assure une meilleure solubilité. Un mélange de 5 % de cette solution aqueuse à 10 % et de 95 % d'alcool absolu réalise une solution à 0,5 % dans l'alcool à 95°.

Le procédé de coloration des frottis est le suivant :

1°) Les lames, retirées du mélange alcool-éther, sont hydratées par passages successifs dans l'alcool à 70°, puis à 50° et enfin à l'eau distillée.

2°) On les plonge ensuite dans l'hématoxyline, pendant 5 à 10 minutes. On rince ensuite à l'eau distillée, puis on plonge les lames 2 à 3 fois dans une solution aqueuse d'HCL à 0,5 %.

Après rinçage à l'eau, elles sont trempées dans une solution faible de carbonate de lithium (3 gouttes d'une solution aqueuse saturée pour 100 cc. d'eau distillée).

3°) Après rinçage à l'eau, les frottis sont deshydratés par passages successifs dans l'alcool à 50°, 70°, 80° et 95°.

4°) On les colore, 3 à 4 minutes, avec la solution O G-6.

5°) L'excès de colorant est enlevé par rinçage à l'alcool à 95°.

6°) Les cellules sont alors colorées par la solution E.A. 31 pendant 10 à 15 minutes.

On rince ensuite à l'alcool à 95°.

Puis à l'alcool absolu et au xylol.

Les lames sont montées au baume du Canada et examinées.

Par ce procédé, les noyaux sont colorés en violet, les erythrocytes en orange, les cellules acidophiles en rose orange, les basophiles en vert ou bleu vert.

(Pour un examen rapide les lames peuvent être directement plongées dans la solution E A-31, puis être recolorées ultérieurement selon la technique complète.)

Quels sont les éléments que nous voyons à l'examen microscopique d'un frottis ainsi coloré ?

Ce sont :
1°) des cellules ;
2°) des éléments microbiens ou parasitaires ;
3°) des éléments sanguins ;
4°) du mucus.

Le mucus, que l'on rencontre en quantité plus ou moins abondante dans les frottis, n'a pas retenu spécialement notre attention. Théoriquement, la glaire filante cervicale décrite par Séguy et Wimeux devrait aider à diagnostiquer une période ovulatoire ou chez, les femmes traitées, une action œstrogène. Mais en pratique, les femmes étant fréquemment atteintes de lésions locales, la qualité et la quantité de mucus examiné sur frottis ne peut fournir de renseignements précis à ce sujet.

Les globules rouges. — Ils apparaissent franchement colorés en rouge orange, ce qui permet de les distinguer facilement des autres éléments.

Les globules blancs, en nombre extrêmement variables, leucocytes ou polynucléaires, apparaissent avec un noyau franchement coloré par l'hématoxyline.

Les éléments parasitaires sont essentiellement des trichomonas difficilement reconnaissables dans les frottis.

Quant aux éléments microbiens, ils sont extrêmement variés. Winter a pu reconnaître 27 espèces différentes dans la secrétion vaginale acide. Habituellement on rencontre un nombre de cocci et de bacilles qui sont, soit des cocci ou des bacilles pathogènes banaux, soit des saprophytes purs non pathogènes, tels que le bacille de Doderlein.

Doderlein avait déjà constaté la dépendance entre l'abondance du bacille saprophyte qu'il a décrit et le PH vaginal.

Chappaz, reprenant cette étude dans un ouvrage récent, montre que le PH vaginal impose une flore saprophyte précise ; il établit, en outre, que le PH vaginal est sous la dépendance des substances œstrogènes, ce qui lui permet d'établir un test vaginal biochimique de l'activité œstrogénique chez la femme.

Pour aussi intéressantes que soient ces constatations, c'est néanmoins vers la cytologie seule, que nous nous sommes orientés.

Quels éléments cellulaires rencontre-t-on dans les frottis?

Ce sont des cellules dont la morphologie générale rappelle celles que nous avons décrites au cours de l'examen des coupes histologiques. Cependant, les éléments recueillis par frottis sont des cellules desquamées dans la lumière vaginale et qui mélangées aux secrétions utérines, aux globules sanguins, aux éléments microbiens et parasitaires, ont de ce fait subi quelques modifications.

La plupart des cellules rencontrées proviennent de la couche des cellules superficielles du vagin et du col utérin : cellules larges, aplaties, à contour irrégulier, différentes des cellules profondes, plus petites, à contour plus net, arrondi ou ovalaire. Ces cellules sont tantôt isolées, tantôt en placards plus ou moins fournis. Bien qu'il semble que les cellules profondes aient une affinité pour les colorants basiques, et que les cellules tendant à une kératinisation prennent plus électivement les colorants acides, il n'est pas possible de se baser sur leur affinité tinctoriale seule pour les cataloguer.

C'est donc sur la morphologie générale et l'aspect du noyau en particulier, qu'il faut se baser pour les différencier.

1°) *Les cellules basales.* — Ce sont des cellules de petite dimension, ovalaires ou arrondies, parfois en forme de torche ; le noyau large occupe les 4/5 de la cellule, il est arrondi ou ovalaire, bien conservé et tacheté de granulations chromatiques. Ces cellules que l'on ne rencontre pratiquement que chez les femmes castrées ou ménopausées, sont franchement basophiles.

2°) *Cellules du stratum spinosum.* — Les cellules appartenant aux rangées voisines de la couche basale, leur sont de dimension sensiblement supérieure. Elles sont arrondies, ovalaires ou polygonales. Le cytoplasme, en règle basophile, présente souvent à la périphérie des zones plus intensément colorées. Il est en outre fréquemment vacuolisé. Le noyau large, mais par rapport au cytoplasme moins volumineux que dans les celules basales, est bien conservé, il est généralement arrondi et contient des granulations chromatiques.

Les cellules des couches supérieures du stratum spinosum sont beaucoup plus volumineuses que les sous-jacentes. Elles apparaissent soit isolées, soit en groupes. Leur contour est très irrégulier, souvent plicaturé. Au sein d'un protoplasme en général basophile mais parfois acidophile, mince, fréquemment vacuolisé, apparaît un noyau central ou périphérique de dimension et d'aspect sensiblement le même que celui des cellules profondes de cette couche, c'est-à-dire : bien conservé, à granulations chromatiques, mais cependant, moins intensément coloré que dans les cellules sous-jacentes. On rencontre ces cellules dans la quasi-totalité des frottis, mais en nombre très variable.

C'est dans cette catégorie de cellules que Papanicolaou distingue « les cellules naviculaires » : cellules naviculaires du cycle normal et cellules naviculaires de gestation qu'il différencie d'après l'aspect et les dimensions du protoplasme. Ces cellules ne semblent pas offrir d'intérêt spécial.

3°) A côté de ces cellules, des cellules sensiblement plus grandes à rattacher au groupe des *cellules karyopycnotiques.* Elles sont habituellement en assez grande quantité dans les frottis normaux. Ces cellules, aplaties, sont à contour très variable ; tantôt plissé ou enroulé sur lui-même, tantôt polygonal, tantôt ovalaire. Le protoplasme, très mince, est basophile ou acidophile. Mais leur caractéristique majeure est de posséder un noyau pycnotique de dimension infiniment moindre que celle des noyaux des couches précédentes. C'est un noyau arrondi, coloré très intensément dans lequel on ne peut distinguer aucune particularité de structure.

4°) On rencontre également des cellules dont les di-

mensions et les contours sont semblables aux précédents, mais dont tout le protoplasme qui, dans la grande majorité des cas, est acidophile, apparaît bourré de granulations, ne laissant voir que difficilement un petit noyau pycnotique. Ce sont les *cellules du stratum granulosum.*

5°) Enfin de grandes cellules juxtaposées ou isolées, à cytoplasme œsinophile très mince, peu intensément coloré, dans lequel on distingue à peine un noyau mal limité. Il arrive parfois mais exceptionnellement de rencontrer des cellules totalement anuclées. Ces cellules représentent les cellules les plus superficielles de l'épithelium vaginal.

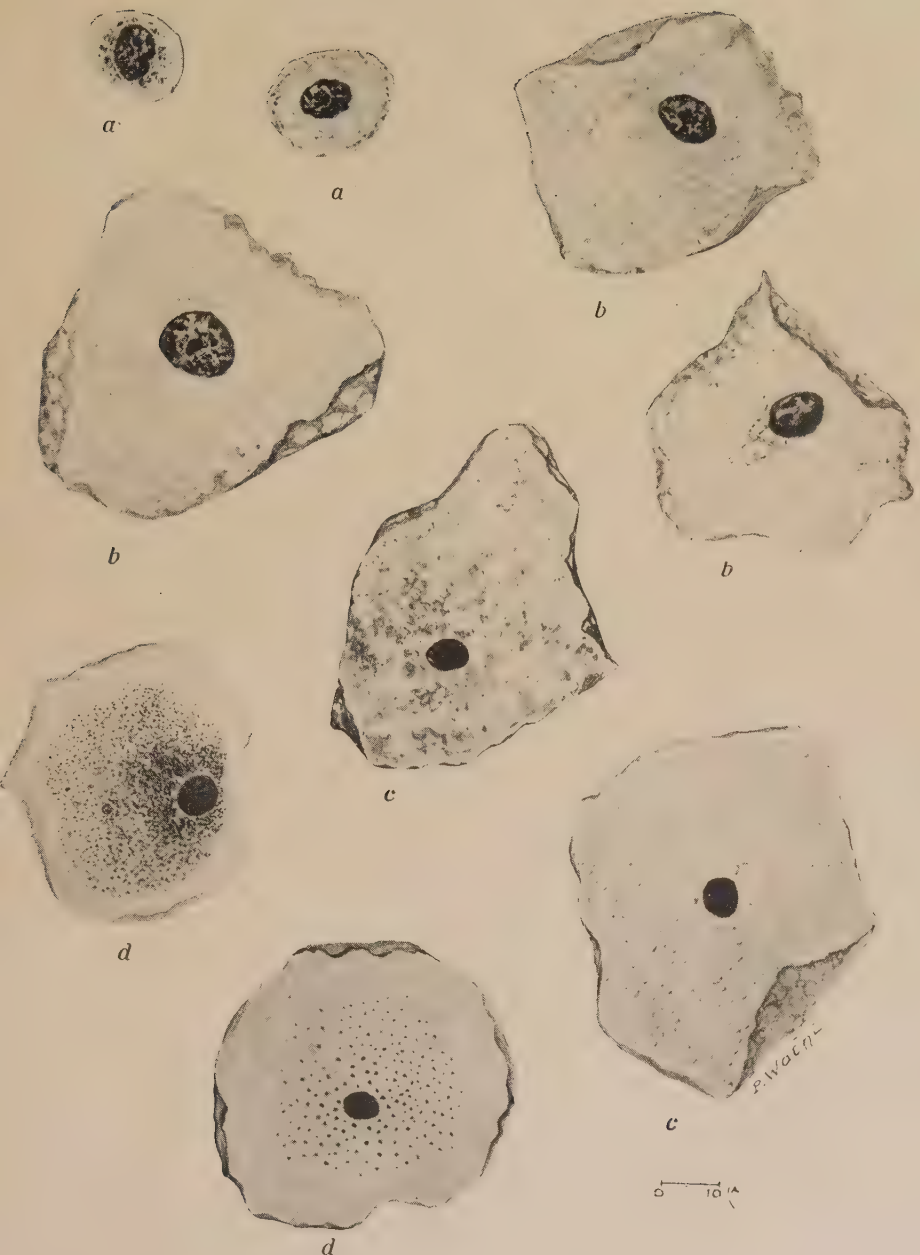
Voici schématisées les principaux types de cellules que l'on est amené à rencontrer au cours de l'examen des frottis. On peut voir cependant toutes les variétés possibles intermédiaires, à ces groupes cellulaires.

Au cours de cette étude, nous avons cependant fait entrer délibérément dans un de ces divers groupes chaque cellule rencontrée.

Nous avons, à chaque lame, compté au minimum cent cellules. L'établissement d'un pourcentage de ces divers types cellulaires nous a permis d'établir une véritable formule vaginale ainsi conçue :

Cell. basales	Cell. du stratum spinosum	Cell. Karyo pycnotiques	Cell. Granuleuses	Cell. superficiel.
a	b	c	d	e

Voici les résultats obtenus chez les diverses catégories de femmes examinées.


a
a
b
b
b
b
c
c
d
d
0
10 μ

ETUDE DU FROTTIS DE LA FEMME NORMALE

Bien que ce ne soit pas là le but de notre travail, nous avons commencé par étudier rapidement le frottis de la femme normale en activité génitale. Non pour vérifier les travaux faits antérieurement, mais pour nous familiariser avec les types cellulaires et surtout pour établir numériquement, les limites entre lesquelles oscillent le pourcentage des divers éléments cellulaires ; ceci afin d'obtenir des chiffres, nous permettant de classer ultérieurement les frottis rencontrés, dans le cadre des frottis normaux ou non.

Pour cela, nous avons fait établir, journellement, sur plusieurs cycles, des frottis vaginaux à des femmes normales. Totalisant les chiffres, nous avons établi une formule moyenne et recherché ensuite les pourcentages maxima et minima rencontrés.

Voici les résultats obtenus :

	Eosinophiles	GB	GR	a	b	c	d	e
1er j. du cycle	40 %	85	»	00	41	56	03	00
2e j. —	40	50	»	00	47	51	02	00
3e j. —	65	57	»	00	50	48	02	00
4e j. —	40	139	0	01	37	57	05	00
5e j. —	63	156	0	00	24	65	11	00
6e j. —	39	»	0	00	21	59	20	00
7e j. —	72	19	0	00	23	71	07	00
8e j. —	79	24	0	00	15	73	12	00
9 j. —	88	6	0	00	12	74	14	00
10e j. —	78	19	0	00	33	61	06	00
11e j. —	61	33	0	00	36	60	05	00
12e j. —	68	28	0	00	35	64	01	00
14e j. —	75	39	0	00	44	50	06	00
15e j. —	94	21	0	00	49	54	01	00
16e j. —	26	48	0	00	57	39	05	00
17e j. —	18	56	0	00	52	38	10	00
18e j. —	28	45	0	00	55	36	10	00

	Eosinophiles	GB	GR	a	b	c	d	e
19e j. —	43	40	0	00	64	34	05	00
21e j. —	40	48	0	00	49	55	00	00
22e j. —	23	32	0	00	59	42	00	00
23e j. —	33	62	0	00	40	58	02	00
24e j. —	60	74	0	00	38	61	00	00
25e j. —	50		0	00	19	81	00	00
ce qui donne la formule moyenne				00	39	56	05	00
					39 %		61 %	
					éléments profonds		éléments superficiels	
avec les pourcentages maxima ..				01	60	80	15	00
et les poucentages minima				00	12	35	00	00
Cycle suivant :								
1er j. du cycle	53 %	127	»	07	48	44	01	00
2e j. —	29	14	»	00	58	42	01	00
3e j. —	82		»	00	49	36	15	00
4e j. —	40		»	00	45	50	04	01
5e j. —	33		0	00	03	68	29	00
6e j. —	47		0	00	42	40	18	00
7e j. —	23	2	0	08	30	52	09	01
8e j. —	42	0	0	00	19	79	00	01
9e j. —	46	4	0	00	12	76	09	03
10e j. —	80	0	0	00	41	38	21	00
11e j. —	38	2	0	00	21	68	09	02
13e j. —	59	0	0	00	23	66	11	00
14e j. —	62	24	0	00	24	61	16	00
15e j. —	61		0	00	23	66	11	00
16e j. —	40	0	0	00	22	69	09	00
17e j. —	35	20	0	00	28	65	08	00
18e j. —	40	34	0	00	14	74	12	00
19e j. —	35	130	0	01	34	57	07	01
20e j. —	59	50	0	00	30	67	03	00
21e j. —	40	50	0	00	24	61	12	00
22e j. —	55	22	0	00	16	62	19	03
24e j. —	30	12	0	00	30	62	08	00
25e j. —	30	45	0	00	20	69	11	00
26e j. —	35	44	0	00	19	66	11	03
27e j. —	32	54	0	00	48	41	08	03

	Eosinophiles	GB	GR	a	b	c	d	e
ce qui donne la formule moyenne				00	30	60	10	00
				30 %		70 %		
				éléments profonds		éléments superficiels		
avec les pourcentages maxima ..				08	58	79	29	03
et les pourcentages minima				00	12	36	00	00
Troisième cycle :								
1er j. du cycle	32 %	35	»	00	09	79	12	00
2e j. —	79	33	»	01	23	64	12	00
3e j. —	80	80	»	00	34	63	03	00
4e j. —	42	40	»	00	51	51	03	00
5e j. —	58	100	0	00	48	47	05	00
6e j. —	46	25	0	00	45	47	05	00
8e j. —	75	8	0	00	34	43	14	03
9e j. —	58	90	0	00	31	52	14	03
10e j. —	32	23	0	00	20	72	08	00
11e j. —	80	35	0	00	22	73	05	00
12e j. —	85	00	0	00	08	50	39	00
13e j. —	47	47	0	00	19	73	07	01
14e j. —	50	35	0	01	12	80	07	00
15e j. —	50	42	0	00	25	75	00	00
16e j. —	55	5	0	00	32	68	10	00
17e j. —	28	900	0	00	36	61	03	00
18e j. —	72	30	0	00	37	59	06	00
19e j. —	56	32	0	00	54	40	06	00
20e j. —	22	»»	0	00	35	64	06	00
21e j. —	75	99	0	00	25	50	20	05
22e j. —	28	66	0	00	14	76	07	03
23e j. —	37	62	0	00	23	64	13	00
formule moyenne				00	28	61	09	00
				28 %		70 %		
				éléments profonds		éléments superficiels		
avec les pourcentages maxima				01	54	80	39	05
et les pourcentages minima ..				00	12	40	03	00

Chez un autre sujet, les formules obtenues sont les suivantes :

6e j. du cycle	16 %	285	00	00	69	15	13	03
7e j. —	17	230	00	00	59	26	14	01
8e j. —	6	100	00	00	16	82	04	00
9e j. —	9	120	00	00	44	45	11	00
10e j. —	28	0	00	00	32	43	25	00
11e j. —	36	49	00	00	30	42	20	08
12e j. —	55	12	00	00	10	40	50	00
13e j. —	61	15	00	00	24	39	37	00
14e j. —	35		00	00	26	65	09	00
20e j. —	16	13	00	00	36	55	07	00
21e j. —	40	8	00	00	20	50	30	00
ce qui donne la formule moyenne				00	33	45	19	01
					33 %		65 %	
avec les pourcentages maxima..				00	69	82	56	00
et les pourcentages minima ..				00	10	15	09	00

Deuxième cycle.

1er j. du cycle	30 %	12	»	00	66	18	16	00
2e j. —	21	176	»	00	64	18	18	00
3e j. —	30	48	»	00	40	30	30	00
4e j. —	17	46	»	00	42	41	17	00
5e j. —	20	44	0	00	39	41	20	00
6e j. —	27	50	0	00	34	48	17	02
7e j. —	30	43	0	00	24	55	19	02
8e j. —	35	18	0	00	43	49	08	00
9e j. —	30	20	0	00	37	45	17	00
10e j. —	12	36	0	00	61	31	08	00
11e j. —	38	10	0	00	24	46	33	00
12e j. —	26	54	0	02	45	40	13	00
13e j. —	31	32	0	00	27	24	49	01
14e j. —			0	00	37	60	00	00
15e j. —	45	3	0	00	38	46	16	00
16e j. —	50	0	0	00	08	42	50	00
17e j. —	77	5	0	00	19	68	12	00
18e j. —	58	8	0	00	21	66	23	00
19e j. —	75	15	0	00	06	75	19	00
20e j. —	42	10	0	00	10	82	08	00
ce qui donne la formule moyenne				00	34	45	19	00
					34 %		64 %	
avec les pourcentages maxima ..				00	66	80	50	00
et les pourcentages minima				00	10	18	00	00

CELLULES CARYOPICHOTIQUES

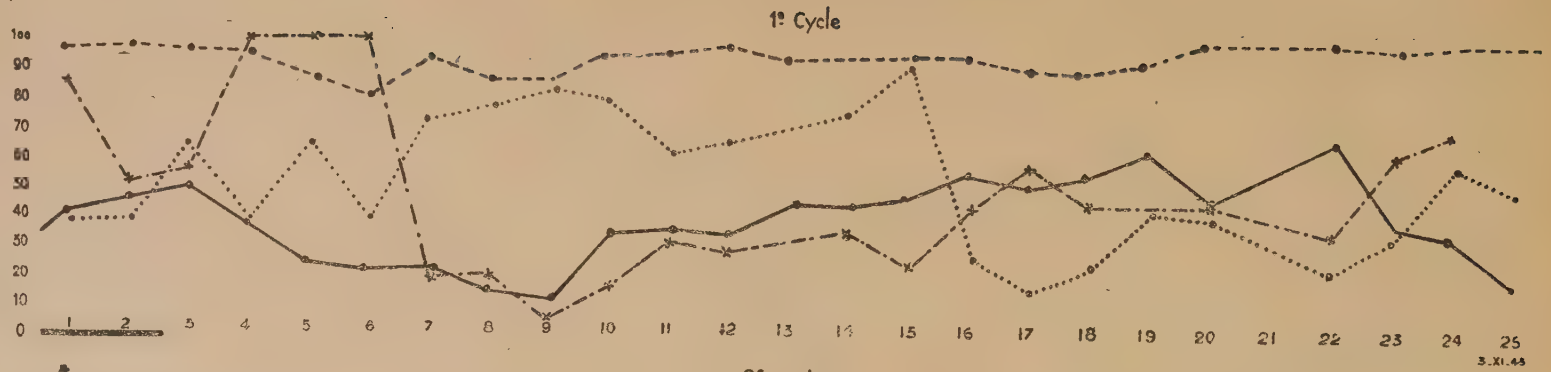
STRATUM SPINOSUM

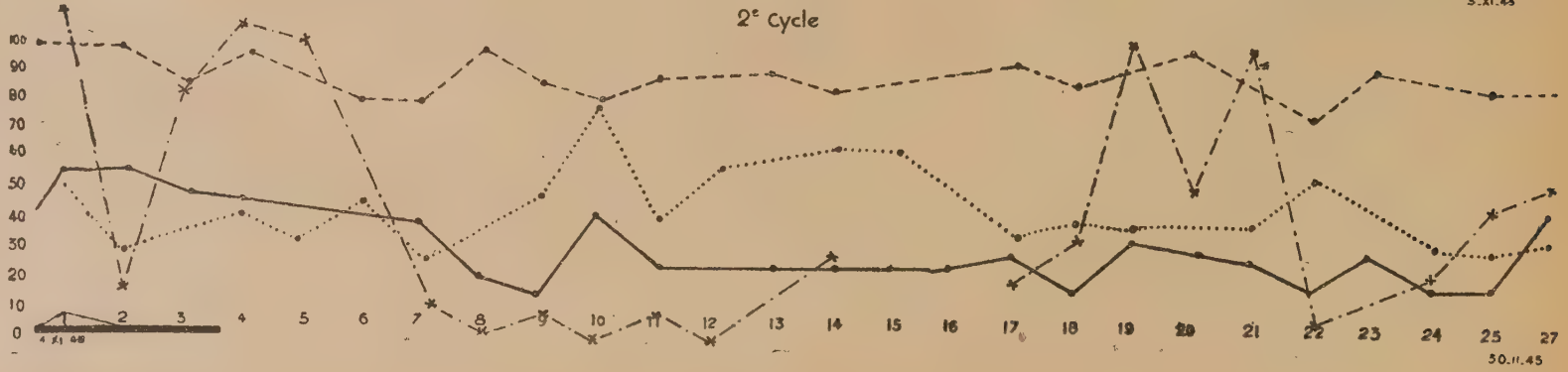
CELLULES BASALES

1e Sujet

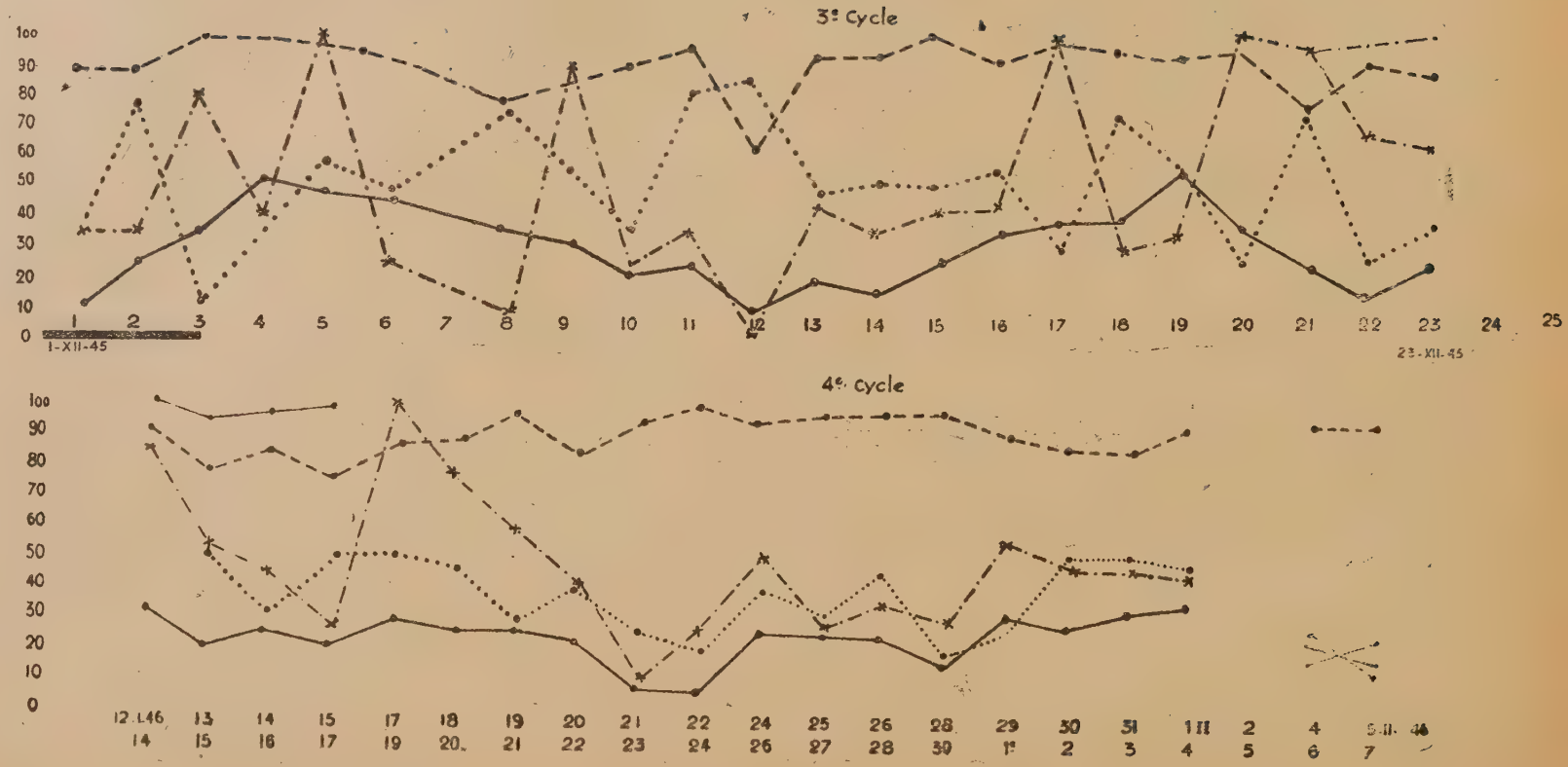
LEUCOCYTES

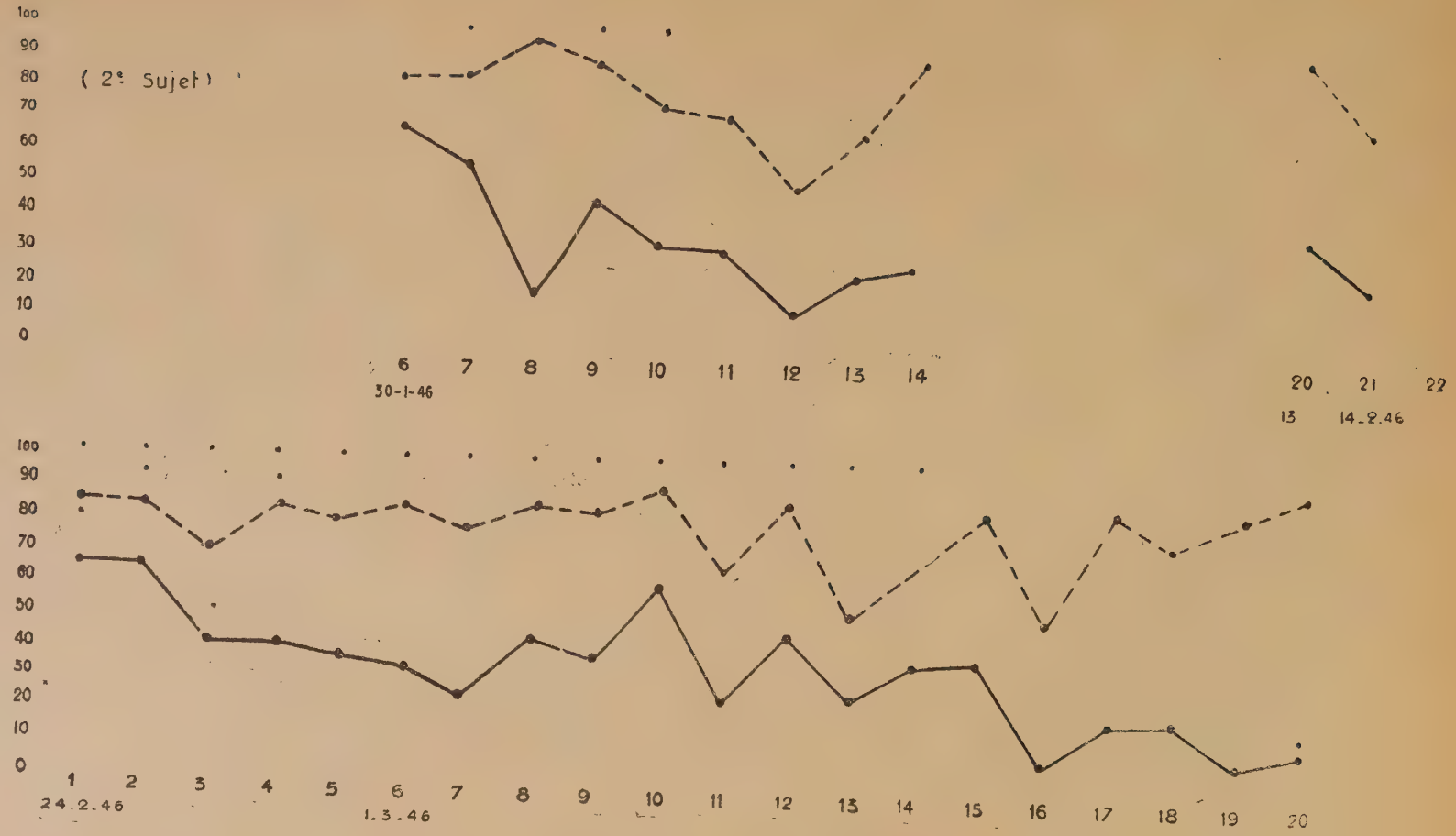
EOSINOPHILES





1er Sujet


3e Cycle
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25
1-XII-45
23-XII-45
4e Cycle
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
12.146 13 14 15 17 18 19 20 21 22 24 25 26 28 29 30 31 1 II 2 4 5 II 46
14 15 16 17 19 20 21 22 23 24 26 27 28 30 1 2 3 4 5 6 7


(2e Sujet)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
6 7 8 9 10 11 12 13 14
30-1-46
20 21 22
13 14-2-46
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
24.2.46
1.3.46

Que déduire de l'examen de ces chiffres et de leur représentation graphique ?

1°) En ce qui concerne le pourcentage des cellules eosinophiles par rapport à celui des basophiles, les variations journalières sont trop importantes, pour que l'on puisse en tirer une conclusion théorique ou pratique certaine.

2°) La variation du nombre des globules blancs semble être un peu plus significative.

Dans le premier cycle examiné, vers le 9e jour, on en dénombre 6 %. Au cours du 2e cycle, entre le 7e et le 11e jour : 0 à 4 %. Au cours du 3e cycle, vers le 12e jour, 0 %, etc.

Ces chiffres sembleraient en accord avec la leucopénie que M. Aschheim, a déjà constaté au cours de la période ovulatoire chez la femme.

3°) Le pourcentage des divers types cellulaires offre, d'un jour à l'autre, de très grandes oscillations. L'examen du graphique représentatif ne permet pas de déduire une progression ou régression continue, pouvant faire penser à une action hormonale quelconque. Cependant, l'examen de frottis exécutés soit au cours des 10 premiers jours des cycles, soit au cours des dix derniers, montre par l'aspect général de la lame, et la morphologie des cellules, des différences qui permettent de placer le frottis plutôt dans la première partie du cycle que dans la seconde ou réciproquement.

Dans la première partie du cycle, en effet, les cellules sont d'assez grande taille, espacées, à protoplasme mince, à noyau assez peu volumineux ; prédominence de cellules eosinophiles.

Dans la deuxième moitié, cellules en majorité basophiles, d'aspect petit, ratatiné, à contour fortement plissé, cellules fréquemment groupées ; noyau assez volumineux.

Ces différences sont difficilement chiffrables et il serait extrêmement risqué de donner une affirmation de dates, d'après l'examen d'un seul frottis.

Si nous faisons la moyenne, de ces formules vaginales quotidiennes, au cours de chaque cycle, nous obtenons les chiffres suivants :

	39 %		61 %		
1er *cycle,* formule moyenne ..	00	39	56	05	00
avec pourcentage maxima	01	60	80	15	00
avec pourcentage minima	00	12	35	00	00
	30 %		70 %		
2e *cycle,* formule moyenne ..	00	30	60	10	00
avec pourcentage maxima	08	58	79	29	03
avec pourcentage minima	00	12	36	00	00
	28 %		70 %		
3e *cycle,* formule moyenne ..	02	28	61	09	00
avec pourcentage maxima	01	54	79	39	05
avec pourcentage minima	00	12	40	03	00

Ce qui nous donne la moyenne sur trois cycles :

00	32	60	8	00

Cellules basales et spineuses .. .. 32 %
Cellules karyopycnotiques, granuleuses, superficielles .. .. 68 %
Avec des variations pour cell. basales de .. .. 0 à 8 %
spineuses .. .. .. 12 à 60 %
karyopycnotiques 36 à 80 %
granuleuses .. .. 0 à 30 %

Dans un autre cas étudié, les pourcentages montrent :

Dans un cycle partiel	33 %		65 %		
	00	33	45	19	01
pourcentage maxima	00	69	82	50	00
pourcentage minima	00	10	15	09	00
Dans le 2e cycle	34 %		66 %		
	00	34	45	18	03
pourcentage maxima	00	66	80	50	03
pourcentage minima	00	10	18	00	00

Nous voyons, d'après ces chiffres malheureusement trop

réduits, que malgré les variations quotidiennes très importantes qui empêchent de conclure en une périodicité régulière, les pourcentages moyens au cours de divers cycles, chez des sujets différents, donnent des chiffres que nous pouvons résumer dans la formule générale suivante :

00	33	52	14	00

Formule que nous considérerons comme la formule dont doit se rapprocher celle d'un frottis vaginal normal.

Cependant, nous devrons tenir compte des variations importantes des divers types cellulaires, allant pour :

— les cellules basales de .. .. 0 à 8 %
— les cellules spineuses .... 66 à 10 %
— les cellules karyopycnotiques .. .. 80 à 20 %
— les cellules granuleuses .. .. 50 à 0 %

Ces variations nous empêchent de donner une définition précise du frottis vaginal de la femme normale. Les seules déductions que nous puissions faire de ces chiffres sont : que les frottis des femmes normales sont des frottis dans lesquels :

1°) On ne rencontre pas de cellules de la couche basale.

2°) Le total du nombre des cellules karyopycnotyques, granuleuses et superficielles est au moins égal à celui des cellules du stratum spinosum, ou encore, au moins égal à 30 % de l'ensemble des cellules.

Parallèlement à cette étude rapide du frottis normal, et accessoirement, nous avons examiné des frottis de femmes chez qui, au moment présumé de l'ovulation, on pratiquait une détection par mesures électriques. (Objet de la thèse du docteur Colliard). Une coelioscopie faite simultanément révéla plusieurs fois une ponte ovulaire. Le nombre de frottis de ce type examiné est encore beaucoup trop restreint. Il semble toutefois, jusqu'à maintenant, que le frottis vaginal à lui seul, même en tenant compte de tous ses éléments, mucus, leucopénie, érythrocyte, morphologie cellulaire, ne puisse servir sûrement à diagnostiquer une ponte ovulaire.

En résumé :

1° Pas de cycle vaginal chez la femme.

2° Impossibilité de par l'examen d'un seul frottis, de préciser avec certitude, sa situation exacte dans le cycle.

3° A première vue, pas de frottis typique au cours de l'ovulation.

4° Un frottis peut être considéré comme normal si, ne contenant pas de cellules basales, il renferme au moins 30 % de cellules appartenant aux couches sus jacentes au stratum spinosum.

La formule moyenne typique étant :

00	33	53	14	00

Ce qui représente 33 % d'éléments profonds.
67 % d'éléments superficiels.

LE FROTTIS VAGINAL CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Ne pouvant rien déduire de précis au sujet de l'action des substances oestrogènes sur la cytologie vaginale de la femme normale, nous nous sommes demandé, chez quelles femmes nous pourrions trouver un taux maxima de substances oestrogènes et ainsi, en déduire la cytologie vaginale correspondante.

Nous avons pensé, pour établir la formule vaginale type « hypercharge folliculinique » nous adresser à la femme enceinte chez qui, outre les secrétions folliculiniques physiologiques, s'élaborent dans le placenta d'importantes quantités supplémentaires de folliculine.

Les travaux de MM. Aschheim et Zondek ont montré en effet, que les urines de femmes enceintes, entre le 7e et le 9e mois de la grossesse, en contenaient de 6.000 à 20.000 U.I. par litre.

Nous avons donc réalisé des frottis chez les femmes enceintes entre le 7e et le 9e mois et nous avons eu la déception d'obtenir les formules suivantes :

Frottis	G1 20 ans	8 mois 1/2	00	42	58	00	00
—	G2 30 ans	8 mois 1/2	00	52	49	03	00
—	G3 24 ans	8 mois 1/2	01	55	51	00	00
—	G4 33 ans	8 mois 3/4	00	45	55	00	00
—	G5 35 ans	8 mois 1/2	00	63	35	02	00
—	G6 19 ans	8 mois 3/4	00	39	63	00	00
—	G7 37 ans	8 mois	00	41	59	00	00
—	G8 25 ans	8 mois	00	63	37	00	00

qui nous donne comme formule moyenne :

00	50	50	00	00

Ni ces chiffres, ni l'aspect des frottis ne nous permirent d'en tirer une conclusion. Aussi, ne nous sommes nous pas attardés davantage sur ce chapitre. Avant de le quitter cependant, nous avons examiné un certain nombre de

femmes au début de la gestation. Les frottis obtenus, rappelant tout à fait ceux de la femme normale dans la deuxième partie du cycle, il ne nous semble pas possible, jusqu'à maintenant, d'utiliser cette méthode comme moyen de diagnostic précoce de la grossesse.

En résumé :

Bien que l'organisme de la femme enceinte possède une quantité très importante de folliculine, il n'y a pas de répercussion particulière dans la cytologie du frottis vaginal. Peut-être faut-il imputer ce fait à une interaction hormonale ?

LE FROTTIS VAGINAL CHEZ LA FEMME MENOPAUSEE

N'ayant rien pu déduire de l'étude du frottis de la femme enceinte, nous avons cherché quel type de frottis pouvait être considéré comme reflètant une action oestrogène minima. Zondek, ayant montré que, chez la femme ménopausée de longue date, on ne trouvait que des quantités de folliculine infime, puis, Fullera et Albright ayant démontré également que la ménopause est « une aménorrhée ovarienne », nous avons été conduits à étudier le frottis vaginal de la femme ménopausée depuis plusieurs années ; laissant dans un groupe à part les femmes récemment ménopausées, dont nous reparlerons tout à l'heure.

Les cellules rencontrées dans ces frottis, n'offrent aucune particularité avec celles que nous avons décrites précédemment ; cellules basales, cellules de la couche spineuse et cellules à noyau pycnotiques offrent la même morphologie que chez la femme en activité génitale.

Les frottis par contre diffèrent. Chez la femme jeune normale, nous avons vu qu'il n'y a pratiquement pas de cellules basales, ni de cellules profondes du stratum spinosum. Chez la femme ménopausée par contre, ces cellules, qui électivement prennent les colorants basophiles, prédominent très largement, et la formule vaginale révèle des chiffres dont la constance est particulièrement remarquable.

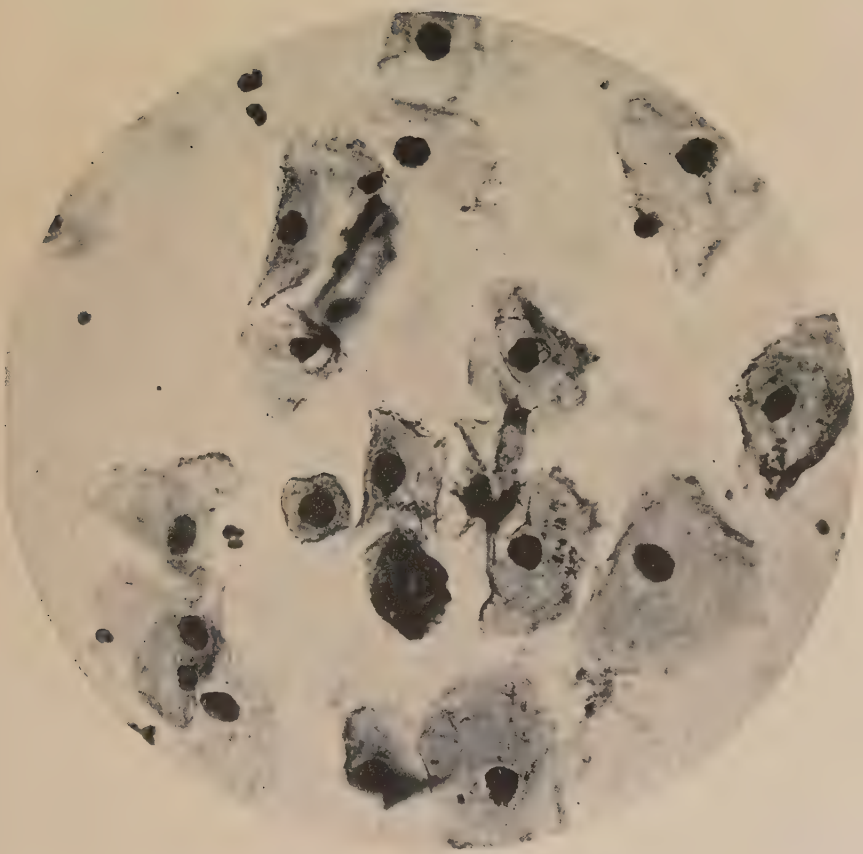
Nous avons étudié le frottis de 13 femmes ménopausées depuis des périodes allant de 3 à 26 ans. Voici les formules vaginales que nous avons obtenues :

Frottis n° 11 : femme âgée de 62 ans, et ménopausée depuis 15 ans.

95 % de cellules basophiles .. 40 45 14 01 00

Frottis n° 1 : Mme S..., ménopausée depuis 7 ans.

94 % de cellules basophiles .. 20 72 08 00 00



Frottis vaginal d'une femme ménopausée de longue date

Grossissement 540 — Focale objectif 3,2 — Agrandissement au tirage 1,5 — Cliché n° 359-o. — Grossissement oculaire 8 — Lumière contraste 2 k.

Frottis n° 189 : Mme C..., 66 ans, ménopausée depuis 15 ans.
100 % de cellules basophiles .. 05 89 06 00 00

Frottis n° 192 : Mme L..., 56 ans, ménopausée depuis 5 ans 00 90 10 00 00

Frottis n° 200 : Mme G..., 66 ans, ménopausée depuis 16 ans 08 90 02 00 00

Frottis n° 201 : Mme M..., 72 ans, ménopausée depuis 26 ans 02 95 03 00 00

Frottis n° 252 : Mme S..., 71 ans, ménopausée depuis 23 ans 00 85 15 00 00

Frottis n° 204 : Mme M..., 51 ans, ménopausée depuis 3 ans 05 93 02 00 00

Frottis n° 174 : Mme M..., 51 ans, ménopausée depuis 4 ans 08 89 03 00 00

Frottis n° 107 : Mme S..., 48 ans, ménopausée depuis 3 ans 06 91 03 00 00

Frottis n° R2 : Mme L..., 61 ans, ménopausée depuis 15 ans 00 88 12 00 00

Frottis n° R3 : Mme D..., 51 ans, ménauposée depuis 3 ans 04 78 18 00 00

Frottis n° R4 : Mme M..., 54 ans, ménopausée depuis 9 ans 00 95 05 00 00

Nous ne pouvons que constater, de l'examen de ces chiffres, l'énorme proportion de cellules profondes (si nous entendons par là les cellules de la couche basale et les cellules spineuses), par rapport aux cellules des couches sus jacentes, plus superficielles.

En second lieu, l'analogie qui existe entre toutes ces formules est frappante.

Si nous totalisons ces formules individuelles, pour établir une formule moyenne, nous obtenons les chiffres suivants :

40	45	14	01	00
20	72	08	00	00
05	89	06	00	00
00	90	10	00	00
08	90	02	00	00

02	95	04	00	00
00	85	15	00	00
05	93	02	00	00
08	89	03	00	00
06	91	03	00	00
00	88	12	00	00
04	78	18	00	00
00	95	05	00	00

formule moyennne

07	85	08	00	00

c'est-à-dire :

92 % éléments profonds — 8 % éléments superficiels

Nous considèrerons cette formule, comme la formule vaginale type, de la femme ménopausée de longue date.

Il semble que, cette formule, établie chez les femmes n'ayant subi aucun traitement par substance oestrogène, et dont l'organisme physiologiquement ne possède qu'un taux infime ou nul de folliculine, puisse être considéré comme la formule traduisant l'absence d'action oestrogène.

Mais, les substances oestrogènes ont elles une action sur la cytologie vaginale et, est-ce bien à une absence d'oestrogène que l'on doive une telle formule ?

Nous n'avons pas ici, dans ce chapitre, suffisamment d'exemples pour prouver péremptoirement que les substances oestrogènes agissent sur la cytologie vaginale, ce que nous essayerons de montrer plus loin. Néanmoins, voici les observations faites chez quelques femmes ménopausées, dont les formules vaginales correspondaient aux formules précédemment données, et chez qui, après traitement par substances oestrogènes, nous avons obtenu, parallèlement à une amélioration clinique incontestable, les formules vaginales suivantes :

Voici d'abord le cas de Mme V..., 62 ans, ménopausée depuis 15 ans et venue consulter pour prurit vaginal.

Le frottis n° 11 fait le 2 octobre 1945 montre 95 % de cellules basophiles et une formule ainsi conçue :

40 45 14 01 00

8 jours après on fait, chez cette femme, une implan-

tation de 2 comprimés de 25 mmgr de benzoate d'oestradiol. Le 15 janvier 1946, c'est-à-dire 3 mois après, un frottis vaginal (n° 90) montre 46 % de cellules basophiles et donne la formule :

00 08 75 07 00

Le 26 mars 1946, cinq mois après l'implantation, un nouveau frottis (n° 144) :

00 01 48 51 00

Autrement dit, avant l'implantation, formule vaginale type « ménopause » avec 85 % d'éléments profonds; cinq mois après une implantation de substances oestrogènes ; 1 % de cellules profondes.

Un autre cas est celui de Mme A..., dossier n° 2.088, âgée de 54 ans, ménopausée depuis 5 ans, se plaignant de bouffées de chaleur et atteinte de prurit vulvaire ; devant l'échec d'un traitement par injections sous cutanées de Benzo Gynoestryl, on pratique chez elle le 24 novembre 1944 une implantation de trois cristaux de 25 mmgr. de Benzoate d'Oestradiol. Le prurit disparaît en dix jous. Des injections sous cutanées périodiques de Lutogyl, font apparaître des règles artificielles. Le 22 octobre 1945, la malade saignant abondamment, on retire les cristaux implantés. Un mois et demi après la désimplantation, on constate la persistance d'une glaire cervicale, filante, typique, ce qui fait penser qu'une parcelle de cristaux d'oestradiol reste incluse. Un frottis fait ce jour a pour formule :

00 30 60 09 00

formule ne cadrant plus avec la formule type « ménopause » mais cadrant avec celle constatée chez les femmes en activité génitale. 40 mmgr. de corps jaune injectés mensuellement chez cette femme, continuent à faire apparaître des menstruations.

Le 19 janvier 1946, le frottis (n° 98) montre une cytologie vaginale sans changement :

03 29 61 06 00

Le 4 mai 1946, le frottis n° 179 donne la formule :

00 41 59 00 00

qui incite à penser à la persistance d'une action oestrogène. L'examen clinique, révèlant à cette date encore une glaire filante cervicale manifeste, confirmerait cette hypothèse.

Cette observation montre que, une femme ménopausée depuis 5 ans et ayant eu des troubles de ménopause, après traitement par oestrogène, a un frottis de formule type « normale » c'est-à-dire correspondant à un certain taux de substances oestrogènes.

Une troisième observation est celle de Mme D..., ménopausée depuis 7 ans, atteinte de kraurosis vulvaire. On décide le 30 novembre 1945 de faire une implantation de 2 × 25 mmgr de benzoate d'oestradiol et d'établir des cycles artificiels. Le jour même, le frottis n° 63 a pour formule :

19 45 22 14 00

Un mois et demi après, le 10 janvier 1946, l'état local est considérablement amélioré et le frottis n° 45 montre :

02 14 81 03 00

Le 15-1-46, un nouveau frottis donne les chiffres suivants :

01 15 61 23 00

Le 8 février 1946, la malade a eu une hémorragie, facilement enrayée par des injections de corps jaune. Le frottis 116 montre :

00 06 74 20 00

Enfin, le 13 mai 1946, environ cinq mois après traitement intense par benzoate d'oestradiol, le frottis a pour formule :

00 05 93 02 00

La formule vaginale qui montrait donc 64 % d'éléments profonds avant tout traitement, ce qui correspondait à la formule moyenne « ménopause », a, selon une progression continue, été remplacée par une formule dans laquelle on ne décèle plus que 5 % de ces mêmes éléments. Il semble incontestable que ces faits soient sous la dépendance de l'action de la substance oestrogène administrée.

Une dernière observation, faite chez une femme de 49 ans, ménopausée depuis 5 ans, Mme F..., est beaucoup

moins démonstrative pour juger de l'action des substances oestrogènes sur la cytologie vaginale. Cette femme après avoir reçu des injections sous cutanées d'acéto stérandryl, a, du 17 au 21 janvier 1946, une hémorragie utérine. On décide alors de lui faire subir un traitement par injections sous cutanées de substances oestrogènes à faibles doses. Voici les formules obtenues par les frottis successifs :

Frottis 126, le 5-3-46	00	42	56	02	00
Frottis 137, du 19-3-46	04	71	23	02	00
Frottis 138, du 25-3-46, injection s.c. BG-1	01	63	31	05	00
Frottis 147, du 28-3-46, injection s.c. BG-1	01	26	50	24	00
Frottis 153, du 1-4-46, injection s.c. BG-1	00	43	50	07	00
Frottis 155, du 6-4-46, injection s.c. BG-1	00	64	32	04	00
Frottis 158, du 8-4-46, injection s.c. BG-1	00	78	24	00	00
Frottis 160, du 10-4-46, injection s.c. BG-1	00	67	33	00	00
Frottis 163, du 14-4-46, injection s.c. BG-1	00	53	47	00	00

Ces chiffres sont à rapprocher de ceux trouvés dans les formules de frottis normaux. Cette malade n'accuse plus d'ailleurs aucun trouble imputable à une ménopause, et ces formules permettent de juger de l'action des petites doses d'oestrogène qui ont été administrées.

Nous dirons enfin, dans ce chapitre, un dernier mot au sujet de femmes récemment ménopausées, et dont nous avons étudié le frottis vaginal. Il s'agit de quatre femmes dont les ménopauses sont relativement récentes et chez qui les frottis ont révélé les formules suivantes :

Mme L..., 57 ans, ménopausée depuis 3 ans, n'a jamais eu et n'accuse actuellement aucun trouble de ménopause. La formule vaginale est la suivante :

01 30 42 21 06

A rapprocher de cette formule, celle de Mme D..., 49 ans, qui se plaint de métrorragies post-ménopausiques, le frottis n° 61 donne la formule vaginale :

00 39 57 04 00

Mme F..., 48 ans, ménopausée depuis 4 mois, a une formule vaginale donnant les chiffres :

01 50 48 02 00

Enfin Mme H..., ménopausée depuis 4 ans, a la formule vaginale suivante :

00 49 47 04 00

Nous n'avons pas utilisé ces formules pour établir la formule moyenne de la femme ménopausée de longue date. Ces formules qui pour ces quatre derniers cas étudiés sont :

01	30	42	21	06
00	39	57	04	00
00	50	48	02	00
00	49	47	04	00

donnent la formule moyenne suivante correspondant à des femmes ménopausées depuis moins de 4 ans :

00	42	49	08	01

ces chiffres nous semblaient trop différents de ceux trouvés constamment chez les femmes ménopausées depuis plus de 4 ans. Ceci nous a conduit à faire un rapprochement entre ces deux types de formules et la courbe de l'élimination urinaire de la folliculine au cours de la ménopause, établie par Zondek, et qui montre, qu'au moment où la ménopause s'installe, il existe une première phase d'hyperfolliculinie, à laquelle fait suite, parfois plusieurs années après, une période définitive d'hyperfolliculinie. Il semble probable, d'après les constatations que nous avons faites, sur les modifications de la formule « type ménopause » sous l'action des substances oestrogènes, que ce soit à cette hyperfolliculinie des premiers temps de la ménopause qu'il faille imputer les différences que nous constatons entre ces deux formules vaginales.

En résumé :

1°) les femmes ménopausées depuis plus de 4 ans, que nous avons examinées, ont constamment, une formule vaginale à rapprocher du type suivant :

$$\underbrace{07 \quad 85}_{92\ \%} \quad \underbrace{08 \quad 00}_{8\ \%} \quad 00$$

et correspondant à un organisme où l'on trouve une quantité minima de substances oestrogènes.

2°) l'absence de substances oestrogènes, fait apparaître dans le frottis vaginal des éléments profonds dans la proportion de plus de 90 %.

3°) les substances oestrogènes ont une action certaine sur la cytologie du frottis vaginal, faisant baisser le taux des cellules profondes au profit des cellules karyo-pycnotiques et granuleuses.

4°) la cytologie vaginale traduit, parallèlement au dosage urinaire, l'existence d'une élaboration de substances oestrogènes dans les premières années de la ménopause.

FORMULE VAGINALE CHEZ LA FEMME CASTREE

Nous venons de voir que, l'étude du frottis de la femme anciennement ménopausée, permettait d'obtenir une formule que nous pensons correspondre à celle d'un organisme dans lequel s'exerce une action minima, si non nulle de substances oestrogènes. Si la ménopause est véritablement due à un arrêt de l'activité ovarienne, et, si les hormones secrétées par l'ovaire ont véritablement une action sur la cytologie vaginale :

1°) la formule du frottis des femmes castrées devrait être voisine de celle de la femme anciennement ménopausée.

2°) cette formule devrait, après traitement par les substances oestrogènes, subir des modifications notables.

C'est ce que nous allons étudier, dans ce chapitre, en examinant les frottis de femmes :

a) castrées chirurgicalement depuis un certain temps.
b) au cours des jours qui suivent la castration chirurgicale.
c) pendant et après la castration radiothérapique.
d) enfin des femmes castrées soumises à un traitement hormonal.

1° *La formule vaginale de la femme soumise à une castration chirurgicale bilatérale :*

Nous avons étudié le frottis vaginal de 13 femmes ayant subi une castration bilatérale. L'aspect des cellules épithéliales n'offre pas de différences notables avec celui que nous avons rencontré jusqu'alors. Nous avons donc pu établir une formule vaginale en tous points semblables à celle que nous avons établie dans les cas précédents.

Voici ce que nous avons constaté :

Observation I. — Mme R..., 37 ans, dossier 2060, subit une ovariectomie unilatérale droite en juillet 1943. En février 1946, nouvelle intervention au cours de laquelle on

pratique l'ablation des annexes gauches. Quelques temps après, apparition de bouffées de chaleur. Des injections de Benzo gynoestryl 5 font apparaître des règles en avril 1945. Plus de traitement jusqu'en octobre. Les troubles de castration ont réapparu.

Le frottis 14 fait le 6-10-45 donne :

00 94 05 01 00

Observation II. — Mme B..., ayant subi précédemment une ovariectomie unilatérale est à nouveau opérée le 31 décembre 1945 à la Maternité de Port-Royal, où on retire l'ovaire restant atteint de kyste hématique. Quelques jours après l'intervention, apparition de quelques bouffées de chaleur.

Le frottis n° 84 fait 10 jours après l'intervention contient 2 % de cellules eosinophiles et a pour formule :

00 91 09 00 00

Observation III. — Mme R..., 38 ans, castrée depuis plusieurs années, vient à la consultation de gynécologie le 30 octobre 1945, pour troubles de castration.

Le frottis 37, montre le pourcentage cellulaire suivant avec 9 % d'eosinophiles :

00 98 02 00 00

Observation IV. — Mme S..., subit en octobre 1945 une hystérectomie subtotale avec ovariectomie bilatérale. Un mois après, apparition de vertiges et bouffées de chaleur.

Le frottis 52, exécuté le 20-11-45 donne la formule :

00 86 14 00 00

Observation V. — Mme Z..., 33 ans, a été opérée il y a 3 ans : hystérectomie avec castration. Actuellement n'éprouve pas de troubles de castration. Le frottis 71, fait le 8 décembre 1945, montre 22 % de cellules eosinophiles, de très nombreux globules blancs et une formule :

04 89 07 00 00

Observation VI. — Mme R..., 34 ans, a subi une castration bilatérale et se plaint actuellement de trouble concommittants. Le frottis 58, du 27 novembre 1945 mon-

tre 2 % de cellules eosinophiles, de nombreux globules blancs et une formule :

00 97 03 00 00

Observation VII. — Mme P..., 24 ans, est opérée à l'hôpital Broca, le 27 mars 1947 : hysterectomie subtotale sans conservation des annexes. Six jours après l'intervention, apparition de bouffées de chaleur. Un frottis, le 16 avril 1946, vingt jours après la castration montre 3 % de cellules eosinophiles et une formule :

00 92 08 00 00

Observation VIII. — Mme M..., 56 ans, est opérée à la Maternité de Port-Royal, le 11 avril 1946. Hystérectomie subtotale avec castration bilatérale. Onze jours après la castration, le frottis a pour formule :

01 89 10 00 00

Observation IX. — Mme L..., 37 ans, ablation des annexes gauches en 1934. En 1936, ablation de l'ovaire droit. A reçu deux injections de benzo gynoestryl 5 par mois. N'est plus soumise à ce traitement depuis 5 mois. Le frottis 205 fait le 9-5-46 montre une prédominance de cellules basophiles et une formule :

02 93 05 00 000

Observation X. — Mme G..., est opérée en 1928. Ablation des ovaires, conservation de l'utérus. Depuis, se plaint de bouffées de chaleur, de sensation d'engourdissement dans les membres et de nervosisme. Le frottis 193 a pour formule :

08 90 02 00 00

Observation XI. — Mme M..., en novembre 1943, hysterectomie avec conservation de l'annexe gauche. En février 1944, on diagnostique un kyste folliculinique et on pratique une castration radiothérapique. Deux mois après la malade ne souffre plus mais ressent des bouffées de chaleur. Les douleurs abdominales réapparaissent quelques mois après, et devant leur persistance, une nouvelle intervention conduit à extirper l'ovaire gauche. Le 21-5-

46 bouffées de chaleur nombreuses, un frottis n° 221 montre :

01 89 09 00 00

Observation XII. — Mme R..., 39 ans, ablation d'un kyste de l'ovaire droit en 1943, réopérée à la maternité de Port-Royal, le 18 mai 1946, où on est conduit à pratiquer une castration totale. 15 jours après l'intervention, la formule vaginale est la suivante :

12 82 06 00 00

Observation XIII. — Mme C..., 49 ans, subit à la maternité de Port-Royal une hysterectomie avec castration bilatérale le 18 mai 1946. Un frottis exécuté 20 jours après la castration a pour formule :

12 76 12 00 00

Voici donc une série de 13 observations de femmes ayant subi une castration chirurgicale bilatérale depuis des périodes allant de dix jours à plusieurs années et n'ayant pas subi de traitement par substances oetrogènes, ou en ayant subi un, interrompu depuis plus de cinq mois. Rassemblons ces formules afin de les mieux comparer.

Observation I. — Sans traitement depuis 1 an 1/2	00	94	05	01	00
Observation II. — 10 jours après castration	00	91	09	00	00
Observation III.	00	98	02	00	00
Observation IV. — 1 mois après castration	00	86	14	00	00
Observation V. — 3 ans après castration	04	89	07	00	00
Observation VI.	00	97	03	00	00
Observation VII. — 20 jours après castration	00	92	08	00	00
Observation VIII. — 10 jours après castration	01	89	10	00	00
Observation IX. — 6 mois sans traitement	02	98	05	00	00

Observation X. — Castrée depuis 1928	00	90	02	00	00
Observation XI. — Castrée depuis plusieurs mois	01	89	09	00	00
Observation XII. — Castrée depuis 15 jours	12	82	06	00	00
Observation XIII. — Castrée depuis 20 jours	12	76	12	00	00

Nous ne pouvons constater de ce tableau que la ressemblance frappante de ces diverses formules.

Une formule moyenne que nous appellerons « type castré » résume ainsi ces chiffres :

02	90	08	00	00

et ne diffère des formules prises séparément que par des variations infimes :

Cette formule est d'autant plus frappante que, rapprochée de la formule moyenne que nous avions trouvée chez les femmes ménopausées depuis longtemps et que nous rappelons :

07	85	08	00	00

offre, avec cette dernière, une analogie complète ; chacune d'elles montrant :

92 % d'éléments profonds.
8 % d'éléments sus-jacents.

Nous sommes donc en droit de *conclure* : ménopause ancienne et castration chirurgicale bilatérale, ont une même formule vaginale typique, traduisant une absence de secrétion ovarienne.

Ces formules que nous avons trouvé chez les femmes castrées, sont-elles véritablement dues à la castration, ou résultent-elles d'autres facteurs ?

C'est ce que nous allons voir par :

II° *L'étude de la formule vaginale au cours des jours qui suivent la castration :*

Nous avons heureusement pu suivre journellement plusieurs femmes venant de subir une ovariectomie bilatérale.

Voici les chiffres que nous avons constatés.

Mme B..., dont nous avons tout à l'heure résumé l'observation (observation II), a pu être examinée pendant les jours qui suivirent son intervention.

Frottis	76	3 j.	apr.	interv.	1 %	eosino	00	55	45	00	00
—	80	4 j.	—		4 %	—	00	51	46	03	00
—	81	5 j.	—		0 %	—	00	39	59	03	00
—	82	7 j.	—		0 %	—	00	79	21	01	0
—	83	8 j.	—		3 %	—	00	89	09	02	0
—	84	10 j.	—		2 %	—	00	91	09	00	0
—	86	12 j.	—		0 %	—	00	90	09	01	0

En 10 jours, la formule du type normal est ainsi passée d'une façon presque continue, à la formule type « castration » que nous avons établie tout à l'heure.

Nous constatons des faits analogues au sujet de Mme P... (observation VII) castrée le 27 mars 1946.

Frottis exécuté	10 j.	après	castr.	02	75	23	00	00
— —	12 j.	—		00	76	24	00	00
— —	14 j.	—		00	90	10	00	00

apparition bouff. chaleur.

—	—	15 j.	après	castr.	00	82	18	00	00
—	—	18 j.	—		00	92	08	00	00

(Voir graphique correspondant).

Le fait que le premier frottis n'a été exécuté que 10 jours après l'intervention peut expliquer le pourcentage relativement élevé de cellules spineuses dans le premier frottis. Néanmoins, la progression vers le type castré, est pratiquement constant, et, coïncide, chez cette malade, avec l'apparition des premiers symptômes de castration, 14 jours environ après l'intervention.

Un troisième exemple nous est fourni par l'examen des frottis de Mme M... (observation VIII), castration bilatérale.

1er frottis	1 j.	apr.	l'intervention	01	52	47	00	00
2e —	3 j.	—		03	40	57	00	00
3e —	4 j.	—		00	78	22	00	00

4e	— 5 j.	—	00	74	26	00	00
5e	— 6 j.	—	00	82	18	00	00
6e	— 8 j.	—	00	70	30	00	00
7e	— 9 j.	—	00	90	10	00	00
8e	— 11 j.	—	01	89	10	00	00

Une quatrième observation, celle de Mme R... (Observation XII).

Frottis 116 2 j. apr. l'intervention	07	71	21	00	00
— 224 3 j. —	00	82	15	00	00
— 226 7 j. —					

Le pourcentage élevé de cellules spineuses, dans la première formule peut être rattaché au fait que cette malade avait subi, il y a 13 ans, l'ablation de l'ovaire droit et que l'ovaire gauche restant avait une fonction déjà perturbée.

Enfin une dernière observation, celle de Mme C... (observation XIII), castration bilatérale.

Frottis 217 2e j. de l'intervention	00	62	29	06	02
— 225 3e j. —	00	59	30	07	03
— 227 7e j.					

Ainsi donc, de l'examen de ces quelques cas, il ressort qu'un frottis correspondant pratiquement à une formule de type normal passe, dans les quinze jours qui suivent l'intervention, et ceci, d'une façon sensiblement continue, au frottis type « castré » caractérisé par plus de 90 % de cellules profondes.

C'est donc bien à la castration chirurgicale, c'est-à-dire à l'absence de secrétion ovarienne qu'il faut imputer ce phénomène.

Nous venons de voir :

a) que les femmes ayant subi une double ovariectomie ont un frottis d'un type particulier et semblable à celui des femmes anciennement ménopausées.

b) que ce frottis résulte de la castration chirurgicale.

Voyons maintenant à quels résultats nous arrivons en étudiant très brièvement :

III° *La formule vaginale pendant et après castration par rayons X.*

Remercions au préalable ; M. le docteur Tailhefer et M. le docteur Baclaisse qui, avec grande bienveillance, ont bien voulu nous permettre l'accès de leur service, à la Fondation Pierre Curie.

Voici l'*observation R*1, concernant Mme M..., 37 ans, traitée pour néo du sein droit. Le début du traitement par rayons X remonte au 15 février 1946, le traitement prit fin le 13 avril 1946. La malade a reçu 20.350 r. en 60 jours, dont 3.500 r. pour la castration. La formule du frottis vaginal 1 mois après la dernière séance de rayons X est la suivante :

00 91 09 00 00

*Observation R*5, Mme R..., 43 ans, tumeur néoplasique du sein droit, diagnostiquée le 22 mai 1945. Normalement réglée. 2 grossesses, myomectomie au cours de la seconde. Début des applications de rayons X le 9 juillet 1945. Fin des applications le 12 octobre 1945. A reçu 41.000 r. en 96 jours dont 4.000 pour castration. Depuis sa castration radiothérapique, n'a plus eu aucune perte de sang. Un frottis exécuté 7 mois après la castration a pour formule :

09 87 04 00 00

Il en est de même en ce qui concerne Mme L..., 27 ans, atteinte de néo du sein, et dont la formule vaginale un mois après la castration radio-thérapique est la suivante :

00 92 08 00 00

Les trois dernières malades ont pu être suivies pendant et après le traitement radiothérapique.

Mme G..., soignée pour néo du sein, a, le 3 mai 1945, à l'avant dernière séance de castration, pour formule vaginale :

00 88 10 00 00

A la dernière séance le 6 mai 1946 :

00 98 03 00 00

Mme C..., 34 ans, néo du sein gauche, première séance

de castration par rayons X le 15 mars 1946, les dernières règles eurent lieu le 20 au 25 avril 1946 :

Le 3 mai 1946 après 3.300 r. pour castration :

00 81 19 00 00

Le 6 mai 1946 :

00 82 18 00 00

Le 11 mai 1946 après 3.800 r. pour castration :

00 84 16 00 00

Enfin Mme R..., atteinte d'un syndrome hémorragipare, ayant occasionné des hémorragies utérines très importantes, est soumise à une castration radiothérapique.

Le 12 avril 1946, après 1.700 r. formule :

00 34 65 01 00

Le 15 avril 1946 :

00 80 20 00 00

reçoit une dernière application de rayons X le 17 avril 1946, ce qui donne une dose totale de castration de 2.000 rayons.

Le 10 mai 1946, un mois environ après la dernière séance :

00 98 03 00 00

la malade n'a plus saigné depuis les dernières applications de rayons X.

Nous avons eu soin, pour établir ces formules, de choisir des malades ne souffrant d'aucune lésion génitale et qui, recevaient des irradiations sur des organes à distance.

Les applications de rayons X pour castration ne nous ont pas permis de constater des modifications morphologiques spéciales sur les cellules vaginales.

D'après ces exemples, nous voyons *donc,* que les chiffres obtenus sont en accord complet avec ceux que nous avions constaté chez les femmes castrées chirurgicalement.

— Les formules correspondant à la castration sont les mêmes.

— L'apparition progressive d'un pourcentage de plus

en plus élevé de cellules profondes, au fur et à mesure des séances de castration est en tout point semblable à celle que nous avons constaté à la suite des castrations chirurgicales.

A ce sujet, le frottis vaginal peut avoir une application pratique certaine. Il permet, au fur et à mesure des séances de rayons X, de suivre l'apparition de la castration et de conseiller, chez une malade fatiguée l'arrêt des applications sitôt que l'on constate l'apparition du frottis type castration.

Mais alors, si on obtient chez la femme castrée par rayons X une formule semblable à celle obtenue chez la femme castrée chirurgicalement, c'est-à-dire chez qui il n'y a plus secrétion de substances œstrogènes, comment interpréter le fait que certains auteurs affirment : à savoir que la castration radiothérapique laisse souvent subsister un taux notable de folliculine ? Nous ne répondrons pas ici à cette question et pourtant, c'est bien sous l'action des substances oestrogènes que la formule vaginale varie, ainsi que nous allons le voir en étudiant :

IV° *La formule vaginale de la femme castrée après traitement par substances oestrogènes.*

Considérons des femmes venant de subir une castration depuis au moins une quinzaine de jours. Leur formule vaginale a progressivement atteint le « type castration » c'est-à-dire, montre environ 90 % de cellules profondes.

Que se passe-t-il si, chez de telles femmes, on fait une implantation de cristaux de folliculine ?

1°) Examinons le cas de Mme G..., 30 ans, hystérectomisée il y a 9 ans. Une première implantation fut faite en avril 1944. En octobre 1945 les troubles de castration étant réapparus, on décide de faire une nouvelle implantation de 25 mmgr × 2 de benzoate d'oestradiol.

Le 16 octobre 1945, frottis n° 22, formule	00	35	61	04	00
Le 22 novembre 1945, frottis n° 54, un mois après	00	00	64	37	00

2°) Mme T..., castrée depuis plusieurs années reçoit en juillet 1944, une implantation de 2 × 25 mmgr de ben-

zoate d'oestradiol. En janvier 1946, nouvelle implantation de 2 × 25 mmgr de B.O.

Avant implantation frottis 97 ..	04	82	09	05	00
14 jours après frottis 111	00	63	35	02	00
1 mois après frottis 113	00	50	47	03	00

3°) Mme P..., 24 ans, 10 jours après avoir subi une castration bilatérale a pour formule vaginale le 16 avril 1946 .. .. | 00 | 92 | 08 | 00 | 00 |
1 mois après l'implantation de 2 × 25 mmgr B.O. .. .. .. | 00 | 10 | 81 | 05 | 04 |

4°) Mme W..., après castration 3 ans auparavant, reçoit une première implantation de 2 × 25 mgr de B.O. en août 1944. En février 1946, réapparition des troubles de castration.

Frottis n° 112	01	28	69	01	00
Frottis n° 135, 1 mois 1/2 après implantation	00	16	51	32	00

5°) Mme G..., castrée, se plaint de bouffées de chaleur.

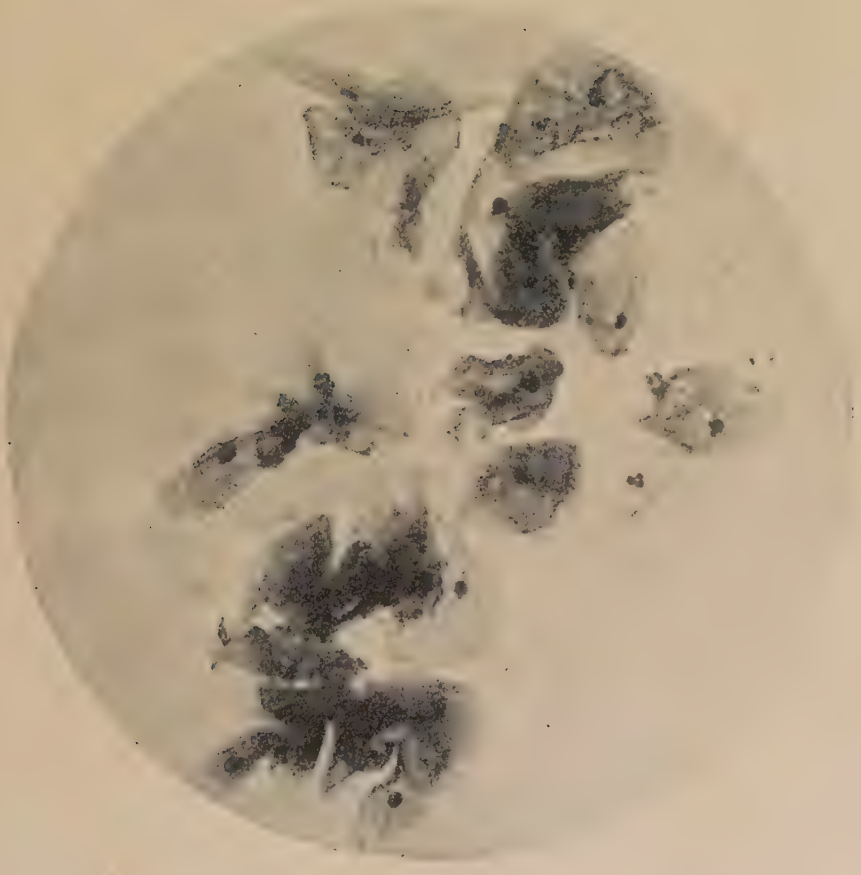
Frottis 193, 9 mai 1946, formule	08	90	02	00	00
Frottis 223, 12 jours après implantation	00	63	36	01	00

Ces quelques exemples suffisent à montrer la constance avec laquelle les cellules vaginales réagissent à la suite d'une introduction massive de substances oestrogènes. Nous venons de voir la formule passé d'un pourcentage élevé en cellules profondes, à un pourcentage élevé en cellules superficielles.

Nous avons déjà fait cette constatation, lorsque nous avons examiné les frottis de femmes ménopausées avant et après une implantation de 2 × 25 mmgr de benzoate d'oestradiol.

Maintenant que nous possédons la preuve que les cellules vaginales réagissent aux substances oestrogènes, essayons d'établir une formule chez des femmes castrées ayant eu une implantation de 2 × 25 mmgr de B.O., formule que nous pensons pouvoir être considérée comme reflètant, au niveau du vagin, la charge maxima possible en substances œstrogènes.

Voici toute une série de frottis exécutés chez différentes



Frottis vaginal d'une femme castrée,
après implantation de 50 mmgr. de benzoate d'œstradiol

Microphotographie de l'Institutut du Cancer de Paris. — Coupe 253. — Groissessement 600. — Date, 11-46. — N° 243 L.

femmes castrées ayant eu une implantation de B.O. depuis un certains temps.

Frottis Mme V. 1 mois apr. impl.	00	08	75	17	00
— Mme P. 1 mois —	00	10	81	05	00
Frottis n° 135 1 mois 1/2 après implantation	00	16	51	32	00
Frottis n° 54 1 mois après réimplantation	00	00	64	37	00
Frottis n° 115 3 mois apr. impl.	01	01	73	25	01
— n° 136 4 mois —	00	12	58	30	00
— n° 2 6 mois —	00	06	62	31	00
— n° 55 10 mois —	00	13	81	06	00
— n° 27 10 mois —	00	21	54	25	00
— n° 102 10 mois —	00	28	46	21	03

Ces chiffres nous permettent d'établir la formule moyenne suivante :

00	15	60	25	00

que nous considérons, comme représentant une charge importante de l'organisme en substances oestrogènes.

1°) Si nous comparons cette formule avec celle de la femme normale (que nous rappelons : 00 35 50 15 00), nous voyons que cette formule tout en restant dans les limites des variations trouvées chez la femme normale, reflète par son taux élevé en cellules superficielles, une action oestrogène relativement intense. Ce fait ne peut nous surprendre, 50 mmgr de benzoate d'oestradiol introduit dans l'organisme, représentant une dose élevée de substances oestrogènes.

2°) Comparons d'une part, cette formule avec celle que nous avons obtenue chez les femmes castrées avant traitement, et d'autre part, les formules obtenues chez les femmes ménopausées avant et après implantation.

Nous avons ainsi :

Castrées sans traitement	00	92	08	00	00
Castrées après implantation	00	15	60	25	00
Ménopausées sans traitement ..	08	85	07	00	00
Ménopausées après implantation	00	05	60	35	00

Ces chiffres sont frappant, car ils montrent parallèlement dans les deux cas, que les formules passent chez les castrées et les ménopausées, respectivement de 92 à 93 % de cellules profondes à 15 et 5 % de cellules profondes après implantation de même dose de benzoate d'oestradiol.

Les substances oestrogènes ont donc une action manifeste sur la cytologie vaginale, mesurable par la formule vaginale.

3°) Si nous examinons les formules vaginales après implantation, nous constatons, que c'est un mois après l'implantation, que l'on obtient les pourcentages les plus bas en cellules profondes. Au cours des mois qui suivent l'implantation ,le taux en cellules profondes, semble augmenter, mais nous n'avons encore que trop peu d'observations pour démontrer ces faits. Cependant, il doit être possible de suivre par la formule vaginale la baisse dans l'organisme du taux de substances oestrogènes comme semble le montrer les formules suivantes, obtenues chez Mme R..., qui, après avoir eu une implantation de 2 × 25 mmgr de B.O. a dû être désimplantée.

Frottis 146, 5 mois après impl.	00	29	25	36	10
— 188, 1 mois 1/2 après désimplantation	03	83	14	00	00

4°) Les substances œstrogènes introduites dans l'organisme à doses moindres, semblent agir également sur la cytologie vaginale, comme le montre l'étude des formules vaginales de Mme B..., opérée le 2 janvier 1946, ovariectomie bilatérale.

3 janvier 1946 Frottis « normal »	00	55	45	00	00
4 janvier 1946	00	51	46	03	00
5 janvier 1946	00	39	59	03	00
7 janvier 1946 (appar. bouf. ch.)	00	79	21	01	00
8 janvier 1946	00	89	09	02	00
10 janvier 1946 Frottis « castration »	0	91	09	00	00
12 janvier 1946 B.G.5 intr. musc.	00	90	09	01	00
14 janvier 1946	00	94	06	00	00
15 janvier 1946	01	79	15	05	00
17 janvier 1946 B.G. 5. I.M. . .	01	65	32	02	00
22 janvier 1946 Frottis « normal » (Voir graphique).	00	40	47	13	00

2 injections intra-musculaires de benzo gynoestryl 5, ont fait passer le frottis du type castration au type normal.

En résumé :

L'étude du frottis vaginal, chez la femme castrée, nous permet de conclure que :

1°) Les hormones secrétées par l'ovaire retentissent sur la cytologie vaginale : ce qu'a prouvé l'étude du frottis vaginal, au cours des jours suivant la castration, tant chirurgicale que radiothérapique.

2°) La femme castrée chirurgicalement ou par rayons X, a une formule vaginale caractéristique semblable à celle de la femme ménopausée et renfermant environ 90 % de cellules profondes.

3°) Cette formule résulte de la castration et traduit l'absence dans l'organisme de substance oestrogène.

4°) En effet, l'introduction dans un organisme castré, de substances oestrogènes à doses importantes (50 mmgr B.O.), transforme la formule de castration en une formule normale ou prédomine les éléments superficiels.

5°) Entre la formule de castration type

00	92	08	00	00

et la formule type

60	15	60	25	00

obtenue après implantation chez une castrée, de 50 mmgr de B.O., *les formules intermédiaires permettent, chez les femmes castrées de se faire une idée de l'activité d'une substance oestrogène donnée introduite dans l'organisme dans un but thérapeutique.*

CYTOLOGIE VAGINALE CHEZ LA FEMME AMENORRHEIQUE

Si l'étude du frottis vaginal des femmes castrées, avant et après traitement, nous a permis d'obtenir des formules vaginales pures, traduisant une absence ou au contraire une charge maxima en substances oestrogènes, l'étude du frottis vaginal des femmes aménorrhéiques, pose un problème beaucoup plus complexe du fait même que l'on ne possède pour cette étude, en dehors de la biopsie d'endomètre souvent difficilement réalisable chez les jeunes malades, que fort peu de renseignements sur le fonctionnement de leurs ovaires.

C'est, en ce qui concerne ces malades, au frottis vaginal à nous renseigner sur l'activité de l'ovaire, à la lumière des chiffres que nous avons établis dans le chapitre précédent, plutôt que d'en tirer des conclusions sur sa valeur en tant que test de l'activité hormonale.

Nous avons examiné un certain nombre de frottis de femmes aménorrhéiques ; voici, ce que nous avons constaté :

Tout d'abord qu'un certain nombre de frottis avait une formule neutre, ne permettant pas d'éclairer un diagnostic clinique. Ainsi :

Frottis n° 28, Mme H..., 36 ans, déportée politique. Aménorrhée depuis 1 an 1/2, formule :

00 21 54 25 00

frottis de type normal ne traduisant pas une déficience oestrogène.

Frottis 45, Mlle P..., 13 ans 1/2. Dernières règles juillet 1946.

Le 6 novembre 1945, formule :

00 33 49 15 03

même type que le cas précédent.

Mais nous ne multiplierons pas les exemples de cet ordre qui sont nombreux.

Un certain nombre de frottis également ne semble pas exactement cadrer avec les formules que nous avons établies. Ainsi chez Mme D..., 20 ans, (aménorrhée primaire).

Le frottis 127, le 5 mars 1946 montre :

04 63 33 00 00

Le 23 mars 1946, après un cycle de Zondek, qui fit apparaître les règles, la formule reste semblable, montrant 66 % d'éléments profonds. Un mois après, la formule :

11 72 17 00 00

ne peut être que difficilement expliquée.

A côté de cas particuliers de cet ordre, nous pouvons citer un certain nombre de frottis dont les chiffres cadrent parfaitement.

1°) Mme C..., 23 ans, aménorrhée secondaire depuis 1939, se plaint de vertiges et bouffées de chaleur.

Frottis n° 99, formule :

14 44 40 03 00

2°) Mme R..., aménorrhée secondaire depuis 5 ans.

Frottis n° 50, formule :

00 87 12 02 00

3°) Mme B..., aménorrhée primaire.

Frottis n° 127, formule :

04 63 33 00 00

4°) Mme B..., 20 ans , aménorrhée primaire et atrophie génitale.

Frottis n° 36, formule :

20 75 05 00 00

5°) Mlle W..., 16 ans 1/2 non encore réglée.

Frottis 46, formule :

01 68 22 10 00

6°) Mme D..., 42 ans, aménorrhée secondaire depuis 3 ans.

Frottis n° 184, formule :

00 75 25 00 00

Toutes ces formules montrent un pourcentage très élevé en cellules profondes, et, en ce point, sont en accord avec un diagnostic d'aménorrhée hypohormonale.

L'accord se réalise encore avec la clinique lorsque, après traitement par hormones œstrogènes, les règles réapparaissent en même temps que l'on constate une formule ainsi conçue.

Frottis n° 13 :

00 05 89 05 00

obtenue chez Mme S..., 32 ans, (aménorrhée secondaire), 8 mois après une implantation de 50 mmgr de B.O. et l'établissement de cycles artificiels.

Nous ne nous étendrons pas davantage sur ce chapitre, et citerons pour terminer l'observation de Mme H..., 36 ans, déportée politique, aménorrhéique depuis 1 an 1/2, chez qui on ne trouve pas trace de déficience folliculinique. Le frottis n° 28 montre 21 % de cellules profondes. Un traitement par corps jaune est institué. Citons enfin l'observation de Mme Le B..., 39 ans, dont les dernières règles remontent au 27 août 1945. 2 frottis à 15 jours d'intervalle ont pour formule :

Frottis 26	00	18	73	09	00
Frottis 48	00	15	79	06	00

40 mmgr de Lutogyl en injections n'avaient donné aucun résultat. Une biopsie d'endomètre indique « fragment de muqueuse folliculinique non hyperplasique ».

Les formules des frottis vaginaux traduisaient cette charge folliculinique.

Ainsi donc, dans ce domaine, nous voyons que les formules des frottis vaginaux, peuvent apporter dans certains cas de précieux renseignements, en aidant à classer et à doser les aménorrhées en hypo ou hyper hormonales.

LE FROTTIS VAGINAL DANS UN CAS PARTICULIER

Nous terminerons cette étude rapide en citant un cas particulier qu'il nous a été possible de suivre. Il s'agit de Mme W..., 23 ans, qui le 4 octobre 1945, fut hystérectomisée, le diagnostic de chorio épithelium ayant été posé.

Des frottis répétés ont donné les formules suivantes :

Frottis	17, 9 octobre 1945	00	09	91	00	00
—	23, 16 octobre 1945 . .	00	15	82	03	00
—	24, 20 octobre 1945 . .	00	02	88	10	00
—	52, 1er décembre 1945 . .	00	34	60	07	00
—	77, 5 janvier 1946 . .	00	07	91	02	00
—	109, 2 février 1946	00	06	88	06	00
—	183, 4 février 1946	00	15	85	00	00

Ces formules, comme nous l'avons constaté chez les femmes suivies aussitôt après une castration bilatérale auraient dû rapidement révéler un pourcentage voisin de 90 % de cellules profondes.

Hors chez cette malade les formules ont toujours été du type de celles que nous avons trouvées chez les femmes soumises à l'action intense de substances oestrogènes.

Il était donc possible, d'après ces formules, de penser à la persistance d'une secrétion folliculinique.

Cette hypothèse se trouva vérifiée par le fait que les urines injectées à des rates par les soins du professeur Aschheim ont montré :

Urines du 4 janv. 46. Cell. kératinisées ++++ réaction positive pour 50.000 U.I.

— du 7 fév. 46. Cell. kératinisées ++++

— du 23 fév. 46. Cell. kératinisées ++++ réaction positive p. 200.000 U.I.

— du 12 mars 46 Cell. kératinisées ++++

— du 28 mars 46. Cell. kératinisées ++++ réaction positive p. 1.000.000 U.I.

— du 26 avril 46. Cell. kératinisées ++++ réaction positive p. 1.000.000 U.I.

— du 16 mai 46. Cell. kératinisées ++++ réaction positive p. 2.000.000 U.I.

ces réactions obligent à penser à l'existence d'une tumeur métastatique.

Ici encore la formule vaginale a reflété l'action de la substance oestrogène sur la cytologie vaginale.

CONCLUSIONS

1°) L'examen microscopique de la cytologie seule des éléments obtenus par frottis vaginal, est un moyen de diagnostic de l'activité oestrogène chez la femme.

2°) Nous avons adopté, pour classer les diverses catégories de cellules rencontrées, la classification décrite par Murray et cadrant avec l'examen des coupes histologiques du vagin que nous avons pratiqué.

On peut distinguer de la profondeur à la superficie :

1. les cellules basales.
2. les cellulles de la couche spineuse.
3. les cellules à noyaux picnotique.
4. les cellules à cytoplasme granuleux.
5. les cellules superficielles anuclées.

Nous avons fait entrer délibérément dans un de ces groupes, chacune des cellules rencontrées, bien que certaines d'entre elles, présentent une morphologie un peu différente des cellules types de ces divers groupes.

En établissant un pourcentage de ces diverses variétés cellulaires, nous avons pu établir une « formule vaginale » grâce à laquelle nous pensons pouvoir mesurer l'activité des substances oestrogènes.

3°) *Chez la femme normale,* nous avons constaté qu'il existe au cours du cycle menstruel, des variations importantes dans la morphologie générale, les qualités tinctoriales et le pourcentage des divers types cellulaires. Il est possible de distinguer :

a) une phase post-menstruelle d'une dizaine de jours, caractérisée par la présence de cellules volumineuses, minces, franchement colorées. Les cellules basophiles et acidophiles étant en nombre sensiblement égales.

b) une phase prémenstruelle caractérisée par des cellules beaucoup plus petites, à protoplasme plus épais, à contour recroquevillé, les cellules étant en grande majorité basophiles.

Il ne semble pas possible par l'examen d'un seul frottis, d'en situer sa date exacte dans le cycle.

L'examen du frottis d'autre part, ne permet pas de dépister avec certitude, la ponte ovulaire.

La formule vaginale du frottis normal moyen est la suivante :

cellules basales	cellules st. spinosum	cellules granuleuses	cellules pycnotiques	cellules anuclées
00	45	50	15	00

C'est-à-dire : 35 % d'éléments profonds (cellules basales et spineuses).

65 % d'éléments caryopycnotiques, granuleux et superficiels.

Le pourcentage des divers éléments au cours du cycle peuvent varier.

pour les cellules basales : de 0 à 8 %.
pour les cellules spineuses : de 10 à 66 %.
pour les cellules caryopycnotiques : de 30 à 80 %
pour les cellules granuleuses : de 0 à 50 %.

En résumé :

Il semble que l'on puisse caractériser un frottis normal par :

a) l'absence de cellules basales.

b) un pourcentage de cellules caryopycnotiques et granuleuses au moins égal à 30 %.

4°) *Chez la femme ménopausée,* le pourcentage des éléments cytologiques est constamment tel, qu'il permet de distinguer un frottis « type ménopausique ».

Dans ce frottis, il y a prédominance nette des cellules de la couche profonde, ,en particulier du stratum spinosum, quelques cellules à noyau pycnotique et absence de cellules granuleuses et superficielles.

Un tel frottis dont les cellules sont en quasi totalité basophiles, a pour formule moyenne chez la femme ménopausée depuis 15 à 25 ans :

08	85	07	00	00

C'est-à-dire, 93 % d'éléments profonds.

7 % de cellules à noyau pycnotiques et superficielles. Le pourcentage des diverses variétés cellulaires pouvant osciller entre :

0 et 40 % pour les cellules de la couche basale.
45 et 95 % pour les cellules de la couche spineuse.
2 et 15 % pour les cellules caryopycnotiques.

Cette formule vaginale peut être considérée comme correspondant à une action minima physiologique de substance oestrogène.

Chez la femme récemment ménopausée (avant 4 ans), la formule vaginale est un peu différente et donne les chiffres suivants :

00	40	50	10	00

et permet de penser en la persistance d'une action d'oestrogène.

5°) Nous avons examiné le frottis de femmes enceintes entre le 8e et le 9e mois, c'est-à-dire à une période, où le taux de la folliculine, d'après Aschheim et Zondek, est maxima (6.000 à 20.000 U.I.). La formule vaginale de ces femmes donnant les chiffres moyens suivants :

00	49	51	00	00

ne permet pas d'en déduire une action oestrogène nette. Cette action étant masquée sans doute par d'autres substances hormonales. Les femmes examinées au début de la grossesse présentent un frottis dont le type rappelle celui de la femme normale à la phase prémenstruelle. Il paraît difficile d'utiliser avec certitude cette méthode comme moyen de diagnostic précoce de la grossesse.

6°) *Chez la femme castrée chirurgicalement*, nous

voyons apparaître en 8 à 15 jours, en même temps que les signes cliniques traduisant l'absence de substances oestrogènes, un frottis dont le type tend à devenir et devient, si aucun traitement n'est institué, celui de la femme ménopausée de longue date. La formule vaginale moyenne obtenue dans 9 cas, est la suivante :

00	92	08	00	00

c'est-à-dire 92 % d'éléments profonds.
8 % d'éléments superficiels.

Nous avons donc, avec ces chiffres, une formule reflètant une action oestrogène minima.

Un traitement approprié par benzoate d'oestradiol, per os, en injections intra-musculaires ou sous forme de cristaux implantés, fait apparaître un frottis dans lequel la prédominance des cellules de la couche profonde a disparue et où les cellules à noyau pycnotique et granuleuses sont en majorité.

La formule vaginale après implantation de 50 mmgr de benzoate d'oestradiol, et correspondant à un état physiologique de la femme, tel qu'elle n'accuse aucun trouble de castration est :

00	15	60	25	00

Cette formule, cadrant avec celle trouvée chez la femme normale, peut être considérée comme reflétant la charge maxima possible en folliculine.

L'introduction de folliculine chez une femme castrée, fait donc passer sa formule vaginale, du « type ménopausique » au « type normal ». Les oestrogènes ont donc une action sur la cytologie vaginale.

Cette action peut être suivie en sens inverse. La formule vaginale des femmes implantées depuis plusieurs mois tendant en effet à redevenir du type ménopausique, au fur et à mesure de la résorption des cristaux implantés.

Nous avons enfin étudié le frottis de femmes castrées par rayons X. Au fur et à mesure des séances d'applications de rayons X, on voit apparaître une diminution du

pourcentage des cellules caryopycnotiques et granuleuses, au profit des cellules du stratum spinosum, pour atteindre la formule suivante :

00	95	05	00	00

correspondant à la formule vaginale des femmes castrées chirurgicalement ou ménopausées.

Le pourcentage des éléments cellulaires suit donc parallèlement le taux des substances oestrogènes de l'organisme, et permet, en quelque sorte, son *dosage quantitatif.*

7°) *Chez les aménorrhéiques*, la formule vaginale permet d'orienter un diagnostic clinique difficile.

Une formule du type :

14	44	40	03	00

faisant penser à une aménorrhée hypohormonale,

Une formule du type :

00	18	73	09	00

faisant penser à une hyperfolliculinie, ce que la biopsie d'endomètre, confirma dans le cas particulier.

8°) Dans un cas de chorio epitheliome opéré, 7 frottis échelonnés sur 8 mois ont constamment donné un pourcentage de cellules caryopycnotiques oscillant entre 60 et 91 %, ce qui faisait penser en la persistance d'une secrétion folliculinique. Cette hypothèse fut constamment vérifiée par les dosages homonaux pratiqués simultanément.

EN RESUME :

La formule du frottis vaginal reflète l'activité des substances oestrogènes physiologiques ou thérapeutiques.

Il est possible de chiffrer cette action en cataloguant les frottis en trois groupes :

Frottis type I, plus de 70 % de cellules spineuses : pas d'effet oestrogène.

Frottis type II, 30 % à 70 % de cellules spineuses : effet oestrogène + ou —

Frottis type III, moins de 30 % de cellules spineuses : effet oestrogène intense.

Ou encore, mesurant le pourcentage des cellules caryo-uycnotiques et granuleuses, les cataloguer, suivant le terme de M. Ferin, d'après leur « indice caryopycnotique » en frottis :

Frottis type I, moins de 30 % ,cellules caryopycnotiques : pas d'effet oestrogène.

Frottis type II, 30 à 70 %, cellules caryopycnotiques : effet oestrogène + *ou* —

Frottis type III, plus de 70 %, cellules caryopycnotiques : effet oestrogène. +++

Pour le Doyen
l'Assesseur
Signé : Léon BINET.

Vu : *Le DOYEN*

Vu *et permis d'imprimer.*
Le Recteur
de l'Académie de Paris.
Signé : ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

ALBLUX FERNET. — Les hormones en thérapeutique, 1945.

ASIN GAVIN et BOTELLA LLUCIA. — Méd. Esp. 1941 (6 120).

CHAPPAZ. — Hormones sexuelles et biologie du vagin, 1946.

COTTE MILEFF et MEYER. — Revue française gynécologie et obstétrique, 1937.

DE ALLENDE SCHON et HARTMANN. — Contribution to embryologie N° 198, Déc. 1943. A comparative study of the vaginal smear cycle of the rhésus monkey and the human.

ENCYCLOPÉDIE MÉDICO CHIRURGICALE. — (Cynéc. Obst.).

FERIN. — Revue belge SC. MED. 1941.
Annales d'endocrinologie, 1945, tome VI.

KURT HERRNBERGER. — Archiv fur gynécologie 1938 (Influence de l'hormone folliculaire sur l'épithélium vaginal de l'enfant).

LAROCHE SIMONNET et HUET. — C. R. Soc. Biol. 1933.

MILEFF. — Thèse 1939.

MURRAY et KURT HERRNBERGER. — Archiv. fur gynécologie (De l'état fonctionnel de la muqueuse vaginale après intervention chirurgicale sur l'appareil génital) Berlin 1938.

PALMER. — Bull. Soc. Obst. Gyn. Paris 1937.

PAPANICOLAOU. — Science 95, 438,439. Avril 1942 (Nouveau procédé de coloration des frottis vaginaux).

PAPANICOLAOU. — Am. J. Anat. May 1933, vol. 52. The sexuel cycle in the human female as revealed by vaginal smears.

PAPANICOLAOU et TRAUT. — Diagnosis of utérine cancer by the vaginal smear the Commonwealth Found New-York 1943.

ROGERS et ALLEN. — Endocrinel 1937, 21.

SCHOCKAERT et DELRUE. — C. R. Soc. Biol. 1936 (123).

VARANGOT J. — Hormonothérapie gynécologique, 1942.